

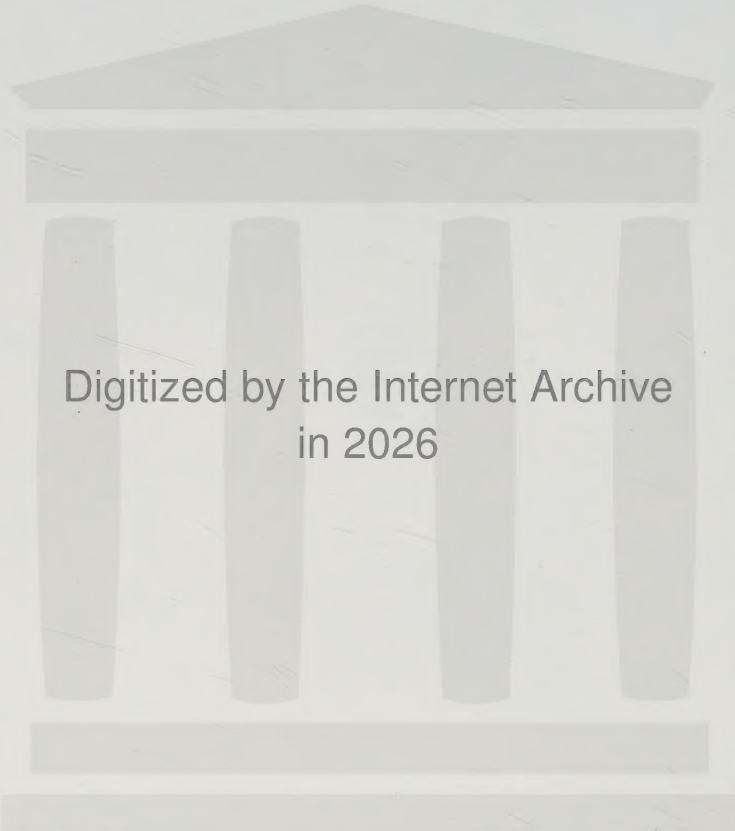
**EINFLUSS VERSCHIEDENER VEGETATIVER
BLOCKER AUF DIE INTERAKTION
ZWISCHEN ADRENALIN UND SEROTONIN
AN DER ISOLIERTEN
OHRRANDVENE DES SCHWEINES**

VOLKER MÜLLER

1988

Disbui. München
1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555421_0038

Vorstand: Prof. Dr. W. Forth

EINFLUSS VERSCHIEDENER VEGETATIVER BLOCKER
AUF DIE INTERAKTION ZWISCHEN ADRENALIN UND SEROTONIN
AN DER ISOLIERTEN OHRRANDVENE DES SCHWEINES

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Volker Müller

aus

Gießen

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.1988

	Seite
I. Einleitung	1
II. Übersicht über die Literatur	2
1. Allgemeine Physiologie der Venen	2
2. Pharmakodynamik der verwendeten Substanzen	3
3. Interaktion zwischen 5-HT und Adrenalin	5
4. Hypothesen über den Wirkungsmechanismus der Verstärkung	6
III. Eigene Untersuchungen - Methodik	8
1. Präparation	8
2. Versuchsanordnung	8
3. Applikationstechniken	11
3.1 Intravasale Applikation	11
3.2 Extravasale Applikation	11
4. Übersicht über die Versuche	11
5. Geräte	12
6. Substanzen	13
7. Herstellung der für die Versuche benötigten Stammlösungen	13
7.1 Adrenalin	13
7.2 Serotonin	14
7.3 Ketanserlin	14
7.4 Prazosin	14
7.5 Yohimbin	14
7.6 Pindolol	14
7.7 Isoniazid	14
7.8 Lidocain	15
7.9 Verapamil	15
7.10 Dihydroergocristin	15
8. Statistische Auswertung	15
9. Begriffserklärung	16
IV. Ergebnisse	17
1. 5-HT ₂ -Receptor-Blockade mit Ketanserlin	17
2. α_1 -Receptor-Blockade mit Prazosin	18
3. α_2 -Receptor-Blockade mit Yohimbin	21
4. Blockade der α - und 5-HT-Rezeptoren mit Dihydroergocristin	22
5. β -Receptor-Blockade mit Pindolol	24
6. Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) mit Isoniazid	27
7. Natriumkanal-Blockade mit Lidocain	29
8. Calciumkanal-Blockade mit Verapamil	31
9. Die Abhängigkeit der Verstärkung zwischen Adrenalin und 5-HT von verschiedenen Calcium-Konzentrationen	33
10. Vergleich der Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT bei Blockade kontraktionsvermittelnder Rezeptoren	37
11. Vergleich der Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT bei Beeinflussung des Ionenmilieus bzw. der Depolarisationsfähigkeit	40

V. Diskussion	43
1. Methodik	43
2. Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT	44
VI. Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	53

I. EINLEITUNG

Es wurde in der Literatur bereits öfters eine Wirkungsverstärkung zwischen Serotonin und Adrenalin bzw. Serotonin und Noradrenalin beschrieben. Dabei waren aber meist Versuche mit Arterien in Form von Spiralschnittpräparaten durchgeführt worden (Van Nueten, 1982).

Dem Serotonin, das im Gegensatz zu Adrenalin nur in Spuren im Blutplasma vorkommt, wird auch eine mögliche Beteiligung an der Entstehung des Bluthochdrucks nachgesagt (De Cree, 1982). Fraglich erscheint allerdings, ob Serotonin in relativ geringen Konzentrationen zu derartigen Reaktionen führen kann oder ob es, falls überhaupt daran beteiligt, nicht gemeinsam mit einem anderen Agens eine Überadditive Wirkung verursacht.

Da Adrenalin mit seiner physiologisch bedeutenderen konstriktorischen Wirkung dem Körper stets zur Verfügung steht, sollte hier seine mit dem Serotonin gemeinsam bewirkte Verstärkung näher betrachtet werden.

Zu diesem Zweck wurden Venen verwendet und so präpariert, daß ihr Endothel unbeschädigt blieb und eine Trennung von intra- und extravasalem Milieu möglich wurde. Der Mechanismus, der die Verstärkung verursacht, wurde zunächst an den Gefäßrezeptoren untersucht, an denen Serotonin und Adrenalin ohnehin schon wirken, d. h. an 5-HT-Rezeptoren, an α_1 - und α_2 - sowie β -Rezeptoren. Außerdem wurde die Blockierung von Gefäßstrukturen, wie Natrium- und Calciumkanälen, die mit verantwortlich für das Entstehen einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzelle sind, getestet.

II. ÜBERSICHT ÜBER DIE LITERATUR

1. Allgemeine Physiologie der Venen

Die Gefäßwand der Venen ist wie die der Arterien dreischichtig. Die innerste, dem Lumen zugewandte Seite, die mit einschichtigen Endothelzellen ausgekleidet ist und eine glatte Oberfläche besitzt, wird als Intima bezeichnet. Sie ist besonders reich an elastischen Fasern, deren dichtes Netzwerk in der Lage ist, der dehrenden Kraft des Blutdruckes passiven Widerstand zu leisten. Die mittlere, Media genannte Schicht, besteht aus kollagenen Faser-netzen, in die spindelförmige glatte Muskelzellen eingelagert sind. Ihre Funktion besteht darin, der Gefäßwand eine aktive Spannung zu verleihen, d. h. im Rahmen der physiologischen Anpassungsvorgänge die Weite des Gefäß-lumens zu regulieren. Die äußerste der drei Schichten, die Adventitia, besteht vorwiegend aus kollagenen und elastischen Fasern. (Schmidt, Thews, 1980).

Die Gefäßmuskelaktivität wird reguliert über α - und β -Rezeptoren, die wiederum den Angriffsort für Katecholamine bilden, welche entweder in der Blutbahn zirkulieren oder via neuronale Erregung in den synaptischen Spalt zwischen sympathischer Nervenendigung und Erfolgsorgan freigesetzt werden. Erregung der α -Rezeptoren führt zu Vasokonstriktion, Erregung der β -Rezeptoren zu Vasodilatation, wobei hohe Adrenalinpiegel über α -Receptoren zu Gefäßkonstriktion führen und niedrigere Adrenalinkonzentrationen oder Blockade der α -Rezeptoren über eine β -adrenerge Wirkung Gefäß-dilatation verursachen.

Es kann eine weitere Unterteilung in α_1 - und α_2 -Rezeptoren vorgenommen werden, weil in Abhängigkeit von der chemischen Struktur mit Receptor-stimulantien und Receptorblockern selektive Wirkungen an bestimmten Zielorganen ausgelöst werden können.

Postsynaptische α_1 - und kardiale β -Rezeptoren werden wahrscheinlich unmittelbar durch den nerväl freigesetzten Transmitter erregt, während prä-synaptische α_2 -Rezeptoren sowie die β -Rezeptoren der Gefäße und Bronchien, in größerem Abstand vom synaptischen Spalt lokalisiert, vor allem per diffusionem oder über den Blutweg erreicht werden können.

Auch dem Serotonin wird eine vasoaktive Wirkung über Serotonin-Rezeptoren, 5-HT-Rezeptoren, in der Gefäßwand zugeschrieben (Vanhoutte, 1982).

2. Pharmakodynamik der verwendeten Substanzen

Adrenalin, ein Hormon des Nebennierenmarkes, wurde 1901 als erstes Hormon rein dargestellt und 1904 erstmals synthetisch hergestellt. Es erregt das sympathische Nervensystem und wirkt über α - und β -Rezeptoren auf Blutkreislauf und Zuckerstoffwechsel.

Noradrenalin wird im peripheren sympathischen Nervensystem und im Nebennierenmark gebildet und ist gleichfalls Sympathicusüberträgersubstanz. Die Biosynthese beginnt jeweils bei der Aminosäure Phenylalanin.

Gespeichert werden beide Substanzen wahrscheinlich in Form von Komplexen mit Calcium, ATP und Magnesium in den Zellen des Nebennierenmarkes und Vesikeln der sympathischen Nervenendigungen. Von dort aus werden sie infolge einer Depolarisation durch Exocytose in den synaptischen Spalt bzw. Extrazellulärraum freigesetzt, wofür die Anwesenheit extrazellulären Calciums unabdingbar ist. Die jetzt mögliche Erregung von in Effektorzellen lokalisierten Adrenoceptoren erfolgt beim Noradrenalin Überwiegend durch eine α -sympathomimetische Wirkung. Adrenalin wirkt in höheren Dosen α -sympathomimetisch, in geringeren dagegen β -sympathomimetisch. Durch Wiederaufnahme der Katecholamine in die präsynaptischen Nervenendigungen bzw. durch ihren Abbau mit Hilfe der Enzyme Monoaminoxidase (MAO) und Katechol-O-methyltransferase (COMT) zu Vanillinmandelsäure wird die adrenerge Wirkung beendet.

Tab. 1: Konzentration der Katecholamine im Plasma
unter physiologischen und unter pathophysiologischen Bedingungen

Substanz	Ruhe	Arbeit	Herzinsuffizienz	essentielle Hypertonie
Noradrenalin	0,2	0,6	0,4	0,4
Adrenalin	0,05	0,06	0,06	0,05

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte in $\mu\text{g/l}$.

(Forth, Henschler, Rummel, 1987)

Serotonin, 1868 erstmals beschrieben und in der Folge als „Vaso-constrictine“, „Adrenaline-like substance“ und „Spätgift“ (Awouters, 1982) bezeichnet, wurde erstmals 1948 von Rapport und Mitarbeitern isoliert (De Cree, 1982). Das heute auch 5-Hydroxytryptamin, kurz 5-HT, genannte Serotonin wird aus der Aminosäure Tryptophan synthetisiert und kommt in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut, in den Thrombocyten und im ZNS vor. Es ist an der Darmmotilität ebenso beteiligt wie am Wach/Schlaf-Zyklus.

Eine Beteiligung an der Entstehung des Bluthochdruckes wird diskutiert (Vanhoutte, 1982). D'Amore und Shepro (1982) konnten nachweisen, daß Serotonin einen Ca^{++} -Einstrom in Gefäßendothelzellen verursacht und möglicherweise über Calcium als „Second messenger“ eine Reihe von Enzymaktivitäten beeinflusst.

Der Abbau erfolgt wie bei den Katecholaminen über das Enzym MAO. In thrombocytenfreiem Plasma wurden Serotoninkonzentrationen von 58 bis 221 pmol / g nachgewiesen (Essman, 1978).

Ketanserin ist ein hochselektiver 5-HT₂-Antagonist, der auch schwach auf α_1 - und (histaminerge) H₁-Rezeptoren wirkt. Bei intravenöser Gabe werden ca. 63 % initial schnell an Proteine, vor allem Albumin, und 27 % an Erythrocyten gebunden, ca. 10 % sind als freie Plasmafraktion nachweisbar. Die Ausscheidung erfolgt zu 68 % über Urin in den ersten vier Tagen.

Prazosin, ein reversibler selektiver Antagonist für α_1 -Rezeptoren, wird nach oraler Gabe rasch absorbiert. Seine Halbwertszeit im Plasma beträgt zwei bis drei Stunden.

Yohimbin ist ein Alkaloid mit sympathikolytischen Gefäßeigenschaften und Affinität zu α_2 -Rezeptoren

Dihydroergocristin, ein Mutterkornalkaloid, dessen Grundstruktur sich von der Lysergsäure ableitet, beinhaltet in seiner Ringstruktur die Konfiguration von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin. Es blockiert sowohl α - als auch 5-HT-Rezeptoren. In Abhängigkeit vom Tonus der glatten Muskulatur kann es auch als partieller Agonist sympathomimetisch wirken.

Pindolol ist der einzige β -Blocker, bei dem eine intrinsische β -sympathomimetische Aktivität nachweisbar ist. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 70-90 % einer oralen Einzeldosis, die Halbwertszeit im Plasma beläuft sich auf vier bis sechs Stunden. Pindolol besitzt eine hohe relative Wirkungsstärke und geht nur eine schwache Plasmaeiweißbindung ein.

Isoniazid wird nach oraler Gabe gut absorbiert und geht zu 20-30 % Eiweißbindungen ein. Die Halbwertszeit beträgt ein bis drei Stunden, die Ausscheidung erfolgt renal.

Lidocain, ein Lokalanästhetikum des Amid-Typs, verhindert durch Blockade der Natriumkanäle, daß Erregungen über Membrandepolarisation fortgeleitet werden. Seine Halbwertszeit beträgt eineinhalb bis dreieinhalb Stunden, abgebaut wird es in der Leber durch Oxidation.

Verapamil ist ein Calciumkanalblocker, der zu glattmuskulärer Erschlaffung vor allem an der Gefäßmuskulatur der Arteriolen führt. Seine Plasmaproteinbindung beträgt 90 %, die Halbwertszeit drei bis sieben Stunden. Ausgeschieden wird es über Galle und Harn.

3. Interaktion zwischen 5-HT und Adrenalin

In den letzten Jahren wurde immer wieder ein zwischen den Monoaminen Adrenalin und Serotonin auftretender Effekt beschrieben, der in der Fachliteratur als „Amplifying Effect“ bezeichnet wird, im folgenden aber einfach „Verstärkung“ genannt werden soll.

Diese Verstärkung wurde in Gefäßpräparaten verschiedener Species beobachtet und ihr Wirkungsmechanismus verschiedenartig beschrieben.

Eine Verstärkung der Noradrenalinwirkung durch 5-HT wurde schon 1966/67 von De la Lande und Mitarbeitern an isolierten Gefäßen untersucht. Diese Untersuchungen zeigten, daß 5-HT zu einer deutlichen Erhöhung der vaso-konstriktorischen Effekte des Noradrenalins führt. Ähnliche Resultate wurden 1968 von Scroop und Walsh beim Menschen erzielt, wobei die 5-HT-Dosen für sich allein unwirksam waren.

Vanhoutte beschreibt 1982 folgende Möglichkeiten für die vaso-konstriktorische Wirkung des 5-HT:

- a) durch direkte Aktivierung von 5-HT₂-Rezeptoren und einen dadurch verstärkten Einfluß von extrazellulärem Ca⁺⁺ in die Gefäßmuskulzelle;
- b) durch eine Verstärkung der Reaktion anderer vasokonstriktorischer Agonisten; dies sollen ebenfalls die 5-HT₂-Rezeptoren vermitteln;
- c) durch Aktivierung von α_1 -Adrenoceptoren der Gefäßmuskulzelle;
- d) durch Ausschüttung endogenen Noradrenalins aus präsynaptischen Nervenendigungen mit darauf folgender Erregung der α -Adrenoceptoren der Gefäßmuskulzelle.

Die Verstärkung der katecholaminbedingten Konstriktion durch 5-HT wird von verschiedenen Autoren als mögliche Ursache der Hypertonie angesehen (De Cree, 1982; Vanhoutte, 1982; Van Nueten, 1982).

4. Hypothesen über den Wirkungsmechanismus der Verstärkung

Gesicherte Erkenntnisse über diesen Wirkungsmechanismus liegen noch nicht vor.

Nach Van Nueten (1982) kann an der Femoralarterie der Ratte die Verstärkung einer katecholaminbedingten Vasokonstriktion mit Ketanserin aufgehoben werden. Das könnte bedeuten, daß die Verstärkung an 5-HT₂-Rezeptoren ausgelöst wird.

Nach De la Lande (1983) kann an der isolierten Ohrarterie der Ratte der α_1 -Rezeptorblocker Prazosin (0,08 μ M) die Wirkung von 5-HT auf eine durch Noradrenalin verursachte Kontraktion blockieren. Das läßt ihn vermuten, daß die „Sensibilisierung“ durch 5-HT auf Noradrenalin durch eine Interaktion dieser beiden Agonisten an α_1 -Rezeptoren zustande kommt.

Wilton und Mc Calden (1977) konnten am isolierten Hinterlauf der Ratte eine Verstärkung zwischen Noradrenalin und 5-HT beobachten, die nach Gabe des Monoaminoxidase-Inhibitors Tranylcypromin aufgehoben wurde. Sie schlossen daraus, MAO sei in der Gefäßwand in die Serotoninantwort verwickelt und die Verstärkung sei Folge der Konkurrenz der beiden Monoamine um das Enzym MAO.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN - METHODIK

Versuche an der isolierten Vena auricularis lateralis des Schweines

1. Präparation

Zur Präparation wurden Ohren von frisch geschlachteten Schweinen verwendet. Die Vena auricularis lateralis wurde auf einer Länge von circa 30 mm freigelegt, und die Seitenabgänge wurden abgebunden. Speziell angefertigte kleine Kanülen wurden an den beiden Enden der ca. 20 mm langen Präparate eingebunden und in einer Spezialhalterung mit einer Vorspannung von 6 g angebracht, wobei zu beachten war, daß die Durchströmungsrichtung im Versuchsaufbau identisch mit der physiologischen war, damit ungewollte Venenklappenverschlüsse vermieden wurden.

2. Versuchsanordnung

Die Gefäßpräparate wurden nach der Methode von De la Lande und Mitarbeitern (1966) in einem Organbad so fixiert, daß sie außen von einer Krebs-Ringer-Lösung mit einer konstanten Temperatur von 37 °C umspült und innen strömungskonstant mit Krebs-Ringer-Lösung perfundiert werden konnten, ohne daß beide Milieubereiche miteinander in Kontakt kamen. Die Krebs-Ringer-Lösung des Organbades wurde mit Carbogen durchperlt. (Abb. 1.)

Diese Anordnung ermöglichte im Gegensatz zu der sonst häufig angewandten Methode mit spiralig aufgeschnittenen Gefäßen eine Trennung von intravasaler und extravasaler Applikation. Das Endothel der Gefäße blieb dadurch weitgehend unversehrt (De la Lande, Rand, 1965).

Die Krebs-Ringer-Lösung wurde über PVC-Schläuche mittels einer Rollpumpe durch die Gefäße perfundiert, wobei die Durchflußmenge mit 2 ml pro Minute konstant gehalten wurde. Deshalb wirkte sich jede Tonusänderung der Gefäßpräparate in einer Änderung des Perfusionsdruckes aus (strömungskonstante Messung).

Der Perfusionsdruck wurde mit einem zwischen Rollpumpe und Gefäßpräparat angebrachten Hg-Manometer gemessen und von einem Schreiber aufgezeichnet (Abb. 2).

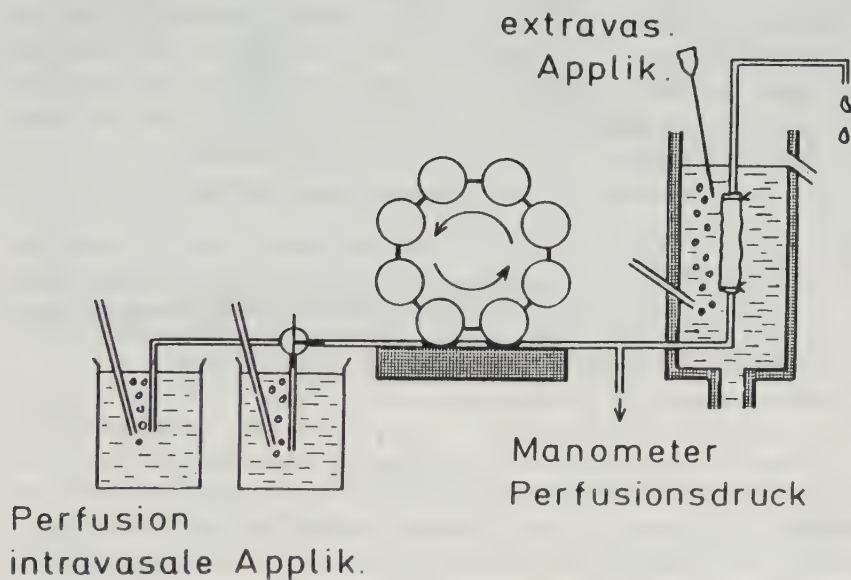


Abb. 1: Versuchsanordnung der isolierten, perfundierten Vena auricularis lateralis des Schwins.

- a = Substanz A in Krebs-Ringer-Lösung
- b = Substanz B in Krebs-Ringer-Lösung

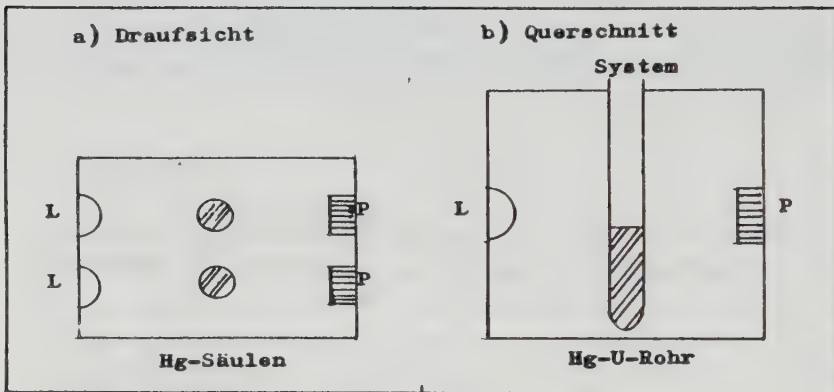


Abb. 2: Hg-Manometer:

Die Anzahl der auf die Photozellen P auftreffenden und von den Lichtquellen L ausgehenden Lichtimpulse wird durch die Verschiebung der Hg-Säulen bestimmt und über eine Wheatstonesche Brücke an den Schreiber weitergeleitet.

Etwa 45 Minuten nach Einbringen der Gefäße in das Bad wurde die Versuchsanordnung jeweils geeicht. Jede Versuchsreihe konnte mit maximal sechs Gefäßen durchgeführt werden, wobei die verwendeten Präparate immer von verschiedenen Versuchstieren stammten. Die Dauer der einzelnen Versuchsreihen betrug zwischen vier und zehn Stunden, wobei auch in längeren Versuchen keine Reaktivitätsminderung der Gefäße festzustellen war. Vor der Durchführung komplexer Versuche wurden jeweils Kontrollvorläufe der einzelnen Substanzen erstellt. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Konzentrationen und Applikationsformen der Testvorläufe und der späteren Versuche einander entsprachen.

3. Applikationstechniken

3.1 Intravasale Applikation

Intravasal zu applizierende Pharmaka wurden in jeweils benötigter Molarität in Krebs-Ringer-Lösung gelöst. Ein vor der Rollpumpe an jedem zuführenden Schlauchstück angebrachtes T-Stück ermöglichte es, durch gleichzeitiges Abklemmen der einen und Öffnen der anderen Zuleitung einen kontinuierlichen schnellen Übergang zwischen zwei verschiedenen Lösungen herzustellen.

3.2 Extravasale Applikation

Extravasal zu applizierende Pharmaka wurden den Organbädern der einzelnen Gefäße entweder über eine Stegleitung aus einem Vorratsgefäß oder mittels einer Pipette zugeführt.

In den Vorratsgefäßen waren die Pharmaka wiederum in den jeweils benötigten Molaritäten in Krebs-Ringer-Lösung gelöst, während die beim Pipettieren verwendeten Lösungen eine um den Faktor 10^3 höhere Molarität ausweisen mußten, weil sich das eingestellte Pipettenvolumen von 40 μ l beim Einbringen in die Bäder, die ein Volumen von 40 ml hatten, wieder um den Faktor 10^3 verdünnten. Hierbei wurden Eppendorf-Pipetten verwendet. Bei der intra- und extravasalen Applikation wurden die Pharmaka stets mit reiner Krebs-Ringer-Lösung ausgespült.

4. Übersicht der Versuche

Unter Zuhilfenahme verschiedener Blocker wurde versucht, die für den verstärkenden Effekt zwischen dem Monoamin Serotonin und den Katecholaminen verantwortliche Struktur nachzuweisen. Dazu erfolgte eine Blockade:

- a) der 5-HT₂-Rezeptoren mit Ketanserin,
- b) der α_1 -Rezeptoren mit Prazosin,
- c) der α_2 -Rezeptoren mit Yohimbin,
- d) der α_1 - und α_2 -Rezeptoren mit Dihydroergocristin,
- e) der β -Rezeptoren mit Pindolol,
- f) der Monoaminoxidase mit Isoniazid,
- g) der Natrium-Kanäle mit Lidocain,
- h) der Calcium-Kanäle mit Verapamil.

Unabhängig von einer Rezeptorblockade war von Interesse, inwieweit das Calcium-Milieu Einfluß auf die Verstärkung nimmt. Dazu wurde ein Versuch bei vier verschiedenen Calcium-Konzentrationen durchgeführt.

Da in der Arbeit von Ochsenkühn (1988) gezeigt wurde, daß die Verstärkung unabhängig von der Wahl der Applikationsorte eintritt, wurden diese jeweils so gewählt, daß die Applikation der Substanzen möglichst einfach zu handhaben war.

5. Geräte

- a) Hg-Manometer, Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität München
- b) Schreiber, Firma Abimed
- c) Rollpumpe, Firma Ismatec, Zürich
- d) Analysenwaage, Firma E. Mettler, Zürich
- e) Computer Commodore CBM 8032

6. Substanzen

- a) Suprarenin (1 : 1000), Hoechst AG
- b) Serotonin-Kreatininulfat, E. Merck
- c) Ketanserlin, Janssen
- d) Prazosin-HCl, Pfizer
- e) Yohimbin-hydrochlorid, Carl Roth
- f) Dihydroergocristin, Poli
- g) Pindolol, Sandoz
- h) Isoniazid (Isozid^R), Saarsstickstoff
- i) Lidocain, Astra-Chemicals
- j) Verapamil-hydrochlorid, Knoll
- k) Aqua bidest.
- l) Krebs-Ringer-Lösung:
 - 6,91 g NaCl
 - 0,35 g KCl
 - 0,144 g MgSO₄
 - 0,296 g MgSO₄ x 7 H₂O
 - 0,163 g K₂PO₄
 - 0,277 g CaCl₂
 - 2,1 g NaHCO₃
 - 2,2 g Glukose
 - 0,055 g Pyruvat
 - 0,026 g Ca-Titriplex, auf 1 l Aqua dest.

7. Herstellung der für die Versuche benötigten Stammlösungen

7.1 Adrenalin

Zum Ansetzen einer 10^{-3} -molaren Adrenalin-Stammlösung wurden jeweils 1,83 ml Suprareninlösung mit Krebs-Ringer-Lösung auf 10 ml aufgefüllt.

7.2 Serotonin

Um eine 10^{-3} -molare Serotoninstammlösung zu erhalten, lösten wir 20,27 mg Serotonin-Kreatininsulfat in 50 ml Krebs-Ringer-Lösung.

7.3 Ketanserin

Eine 10^{-3} -molare Ketanserinstammlösung wurde hergestellt, indem 19,77 mg Ketanserin in physiologischer Kochsalzlösung, die zuvor mit Weinsäurekristallen auf einen pH-Wert von 3,9 eingestellt worden war, gelöst wurde. Die vollständige Lösung erfolgte nach etwa 30minütigem Rühren auf einer Kochplatte.

7.4 Prazosin

Zunächst wurde eine Solvens aus 95 Teilen 5%iger Glukose und 5 Teilen Glycerin hergestellt. Eine 10^{-4} -molare Prazosinstammlösung wurde erreicht, indem 3,8 mg Prazosin in 3,8 ml Solvens gelöst und im Anschluß daran im Verhältnis 1 : 10 mit NaCl-Lösung versetzt und mit Krebs-Ringer auf 100 ml aufgefüllt wurden.

7.5 Yohimbin

Zum Ansetzen einer 10^{-3} -molaren Stammlösung wurden 19,5 mg Yohimbin-hydrochlorid in 50 ml Krebs-Ringer gelöst.

7.6 Pindolol

Für eine 10^{-4} -molare Stammlösung wurden 1,24 ml einer Ampulle mit Pindolol auf 10 ml mit Krebs-Ringer-Lösung ergänzt.

7.7 Isoniazid

Davon waren 1,0 g in Ampullen mit 10 ml Aqua dest. gelöst. Der Ampulleninhalt wurde mit Krebs-Ringer-Lösung so verdünnt, daß eine 10^{-3} -molare Stammlösung entstand.

7.8 Lidocain

Aus Ampullen mit 5 ml Inhalt und darin gelösten 100 mg Lidocain-HCl wurde eine 10^{-3} -molare Stammlösung hergestellt.

7.9 Verapamil

Verapamil-hydrochlorid lag in Ampullen zu 2 ml vor, in denen 5 mg Verapamil gelöst waren. Das Ansetzen einer 10^{-3} -molaren Stammlösung erfolgte durch Auffüllen von 1,82 ml Ampulleninhalt auf 10 ml Krebs-Ringer-Lösung.

7.10 Dihydroergocristin

Zur Herstellung einer 10^{-3} -molaren Stammlösung wurden 7,08 mg Dihydroergocristin-mesylat in 10 ml Krebs-Ringer-Lösung gelöst.

Die zum Pipettieren und für die intravasale Applikation benötigten Molartitäten wurden durch Verdünnung der jeweiligen Stammlösungen mit Krebs-Ringer-Lösung erreicht.

8. Statistische Auswertung

Für die statistische Sicherung der Ergebnisse wurde der Student-t-Test zum Vergleich zweier Mittelwerte angewandt. In den Versuchen, in denen die Versuchspräparate ihre eigene Kontrolle mit darstellten, konnten die Ergebnisse mit Hilfe des gepaarten t-Tests ermittelt werden (Clauß, Ebner, 1975).

Signifikanz war gegeben bei $p < 0,05$

In den Tabellen steht	für $p < 0,05$	+
	für $p < 0,01$	++
	für $p < 0,001$	+++

Der mittlere Fehler des Mittelwertes (Standarderror, SE) wurde nach folgender Formel berechnet (Clauß, Ebner, 1975):

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

s_x = Standardabweichung in der Grundgesamtheit

n = Umfang jeder Stichprobe

9. Begriffserklärung

- a) Als „Interaktion“ wird im folgenden jegliches Zusammenwirken zweier Substanzen bezeichnet.
- b) Als „Plateau“ wird ein Kurvenabschnitt bezeichnet, der über einen gewissen Zeitraum hinweg einen konstanten Wert darstellt.

IV. ERGEBNISSE

1. 5-HT₂-Receptor-Blockade mit Ketanserin

Da Ketanserin als hochselektiver 5-HT₂-Receptor-Blocker in der Lage ist, die Wirkung von Serotonin an 5-HT₂-Rezeptoren zu hemmen, wurde untersucht, welche Auswirkung eine 5-HT₂-Receptor-Blockade auf die von Serotonin und Adrenalin erzeugte Verstärkung hat.

Dazu wurden Kontrollvorläufe der Einzelsubstanzen und der gemeinsamen Wirkung vor der Gabe von Ketanserin gemacht und mit den jeweils entsprechenden Versuchen nach Ketanserinblockade verglichen.

Die Konzentration von Serotonin wurde mit 10^{-6} mol / l sehr hoch gewählt, damit der Wirkungsabfall durch Ketanseringabe deutlich gemacht werden konnte. Für Ketanserin wurde eine Konzentration von 10^{-6} mol / l gewählt, mit der Ketanserin das Serotonin vollständig blockieren konnte. Außerdem konnte dabei gezeigt werden, daß der Applikationsort des Ketanserins nicht ausschlaggebend war und daß bei dieser Ketanserinkonzentration eine Hemmung der Adrenalinwirkung nicht stattfand.

Adrenalin in einer Konzentration von 10^{-6} mol / l intravasal erzeugte mit Serotonin 10^{-6} mol / l extravasal eine sehr ausgeprägte Verstärkung.

Unter Einfluß des Ketanserins, das bei drei Gefäßen intravasal und bei drei weiteren Gefäßen extravasal appliziert wurde, sank die alleinige Serotoninwirkung auf weniger als 2 % gegenüber dem Kontrollwert ohne Ketanserin, konnte aber mit Adrenalin praktisch die gleiche Verstärkung erzielen, wie sie ohne Ketanserin erreicht wurde (s. Tab. 2, Abb. 3).

Tab. 2 : 5-HT₂-Receptor-Blockade mit Ketanserin:

5-HT 10⁻⁶ mol / l extravasal, Adrenalin 10⁻⁶ mol / l intravasal.
Ketanserin 10⁻⁶ mol / l, 3 x extra-, 3 x intravasal.

In allen Tabellen sind die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$)
in mm Hg angegeben; SE = Standarderror

Substanz	n	$\bar{x}$	SE	
Ohne Ketanserin:				
Adrenalin	6	23,15	3,81	
5-HT	6	11,67	2,28	
5-HT/Adr. Interakt.	6	48,35	6,86	+++
Mit Ketanserin:				
Adrenalin	6	23,15	3,81	
5-HT	6	0,10	0,22	
5-HT/Adr. Interakt.	6	47,45	6,72	+++

2. α_1 -Receptor-Blockade mit Prazosin

Um nach Blockade der α_1 -Receptoren, mit einer daraus folgenden geringeren Adrenalinwirkung, die Verstärkung noch deutlicher darstellen zu können, haben wir 5-HT von vornherein mit 10⁻⁶ mol / l relativ hoch dosiert. Adrenalin wurde 10⁻⁶ molar appliziert.

Bei einer Prazosinkonzentration von 10⁻⁶ mol / l wurde die Adrenalinwirkung weitgehend gehemmt, wobei die Restwirkung des Adrenalins den α_2 -Receptoren zuzuschreiben wäre. Nach Blockade der α_1 -Receptoren mit Prazosin resultierte eine sichtlich geringere Adrenalinwirkung. Dennoch war noch eine deutliche Verstärkung zu beobachten. Diese war zwar kleiner als der Kontrollwert vor Prazosinapplikation, aber noch größer als die Summe der Wirkungen von Adrenalin und 5-HT (s. Tab. 3, Abb. 4).

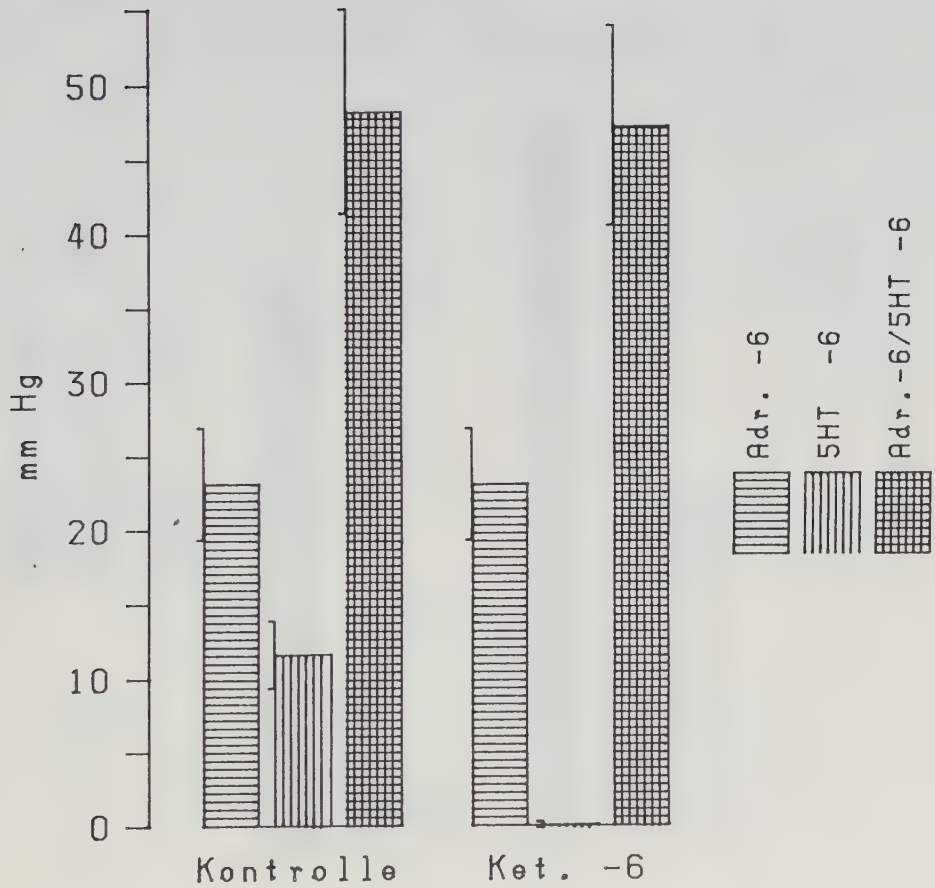


Abb. 3 : 5-HT₂-Receptor-Blockade mit Ketanserin:

Die 5-HT-Eigenwirkung wurde durch Ketanserin vollständig blockiert, die Adrenalinwirkung und die Verstärkung blieben von Ketanserin unbeeinflusst.

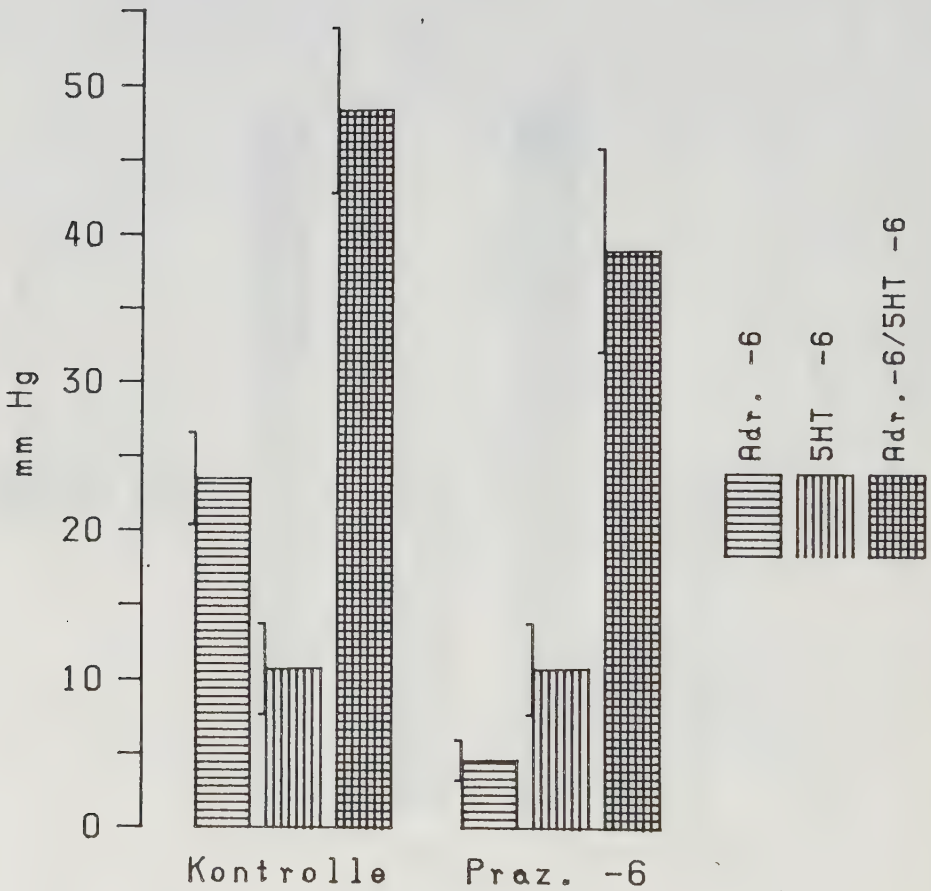


Abb. 4 : α_1 -Receptor-Blockade mit Prazosin:

Die Adrenalinwirkung wurde durch Prazosin stark blockiert, die 5-HT-Wirkung blieb unbeeinflusst. Die Verstärkung fiel geringer aus als beim Kontrollwert.

Tab. 3: α_1 -Receptor-Blockade mit Prazosin:

5-HT 10^{-6} mol / l extravasal, Adrenalin 10^{-6} mol / l intravasal.
Prazosin wurde 10^{-6} molar extravasal appliziert.

Substanz	n	$\bar{x}$	SE	
Ohne Prazosin:				
Adrenalin	5	23,50	3,11	
5-HT	5	10,74	3,06	
5-HT/Adr. Interakt.	5	48,36	5,54	++
Mit Prazosin:				
Adrenalin	5	4,64	1,36	
5-HT	5	10,74	3,06	
5-HT	5	38,90	6,87	++

3. α_2 -Receptor-Blockade mit Yohimbin

Bei einer Yohimbinkonzentration extravasal von 5×10^{-7} mol / l konnte die Wirkung von Adrenalin 10^{-6} mol / l intravasal deutlich gesenkt werden. 5-HT wurde 10^{-6} molar appliziert. Die Verstärkung zwischen 5-HT und Adrenalin unter Yohimbineinfluß lag deutlich über den additiven Werten der beiden Substanzen vor Yohimbingabe und war vergleichbar mit der Verstärkung vor Yohimbingabe (s. Tab. 4, Abb. 5).

Tab. 4 : α_1 -Receptor-Blockade mit Yohimbin:

5-HT 10^{-6} mol / l extravasal, Adrenalin 10^{-6} mol / l intravasal.
Yohimbin wurde 10^{-6} molar extravasal appliziert

Substanz	n	$\bar{x}$	SE
Ohne Yohimbin:			
Adrenalin	6	26,75	3,43
5-HT	6	10,83	1,35
5-HT/Adr. Interakt.	6	48,36	5,54
Mit Yohimbin:			
Adrenalin	5	12,55	3,53
5-HT	6	10,83	1,35
5-HT/Adr. Interakt.	6	46,57	7,07

4. Blockade der α - und 5-HT-Rezeptoren mit Dihydroergocristin

Es war nun von Interesse, ob eine gleichzeitige Blockade aller α -Rezeptoren eine andere Auswirkung auf die Verstärkung zwischen 5-HT und Adrenalin haben werde als die getrennte Hemmung von α_1 - und α_2 -Rezeptoren. Dazu wurde, nachdem die Kontrollwerte für Adrenalin bestimmt worden waren, die Konzentration von Dihydroergocristin schrittweise erhöht bis zu einer Konzentration von 5×10^{-5} mol / l, bei der keine Adrenalinwirkung mehr stattfand (s. Tab. 5, Abb. 6).

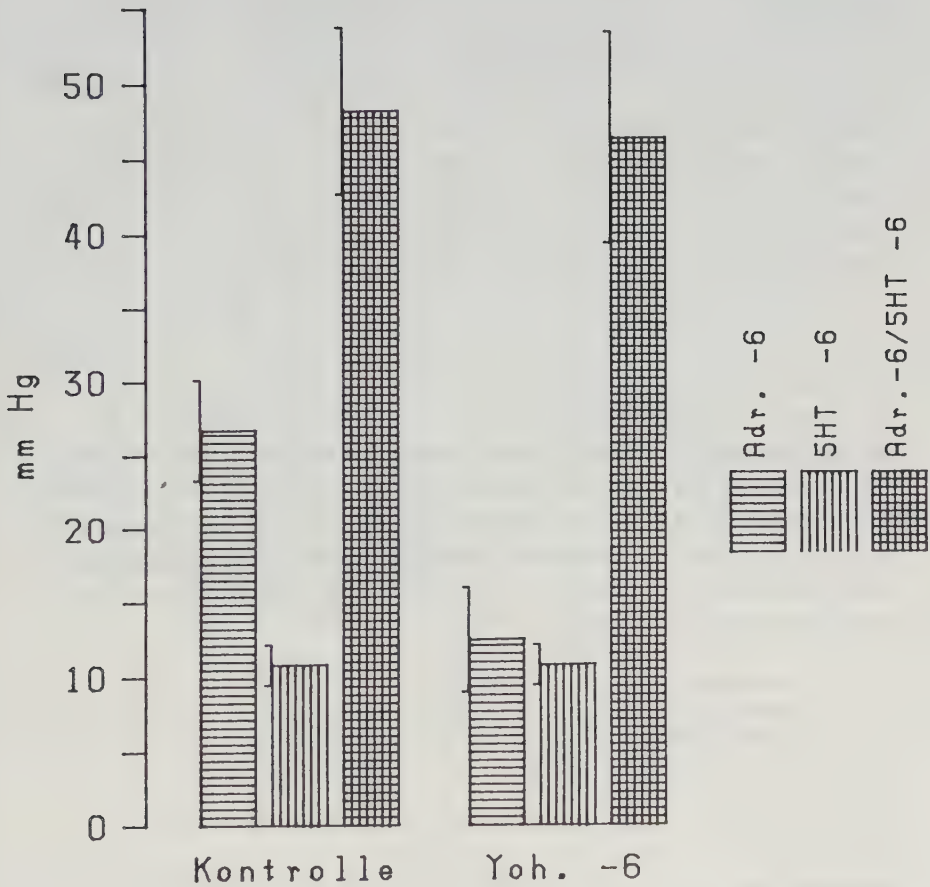


Abb. 5: α_1 -Rezeptor-Blockade mit Yohimbin:

Die Adrenalinwirkung wurde durch Yohimbin stark blockiert, die 5-HT-Wirkung und die Verstärkung blieben praktisch unbeeinflusst.

Tab. 5 : α -Rezeptoren-Blockade mit Dihydroergocristin (DEC):
Adrenalin 10^{-6} mol / l intravasal bei schrittweise durchgeführter
Erhöhung der DEC-Konzentration extravasal

Adrenalin	n	$\bar{x}$	SE
Ohne DEC	5	18,44	3,37
+ DEC 10^{-7} mol / l	5	13,84	2,19
+ DEC 10^{-6} "	5	7,40	1,93
+ DEC 10^{-5} "	5	3,60	1,24
+ DEC 5×10^{-5} "	5	0,00	0,00

5. β -Receptor-Blockade mit Pindolol

Da die Frage geklärt werden sollte, inwieweit β -Rezeptoren bei der Interaktion zwischen Adrenalin und Serotonin eine Rolle spielen könnten, wurden die β -Rezeptoren mit Pindolol blockiert. Dabei konnte beobachtet werden, daß eine Blockade der β -Rezeptoren sowohl eine höhere Adrenalinwirkung wie auch eine größere Verstärkung zur Folge hatte. Die Serotoninwirkung blieb unbeeinflusst (s. Tab. 6, Abb. 7).

Tab. 6 : β -Receptor-Blockade mit Pindolol:
Adrenalin 10^{-6} mol / l intravasal, 5-HT 10^{-7} mol / l intravasal.
Pindolol wurde 10^{-7} molar extravasal appliziert.

Substanz	n	$\bar{x}$	SE
Ohne Pindolol:			
Adrenalin	6	24,52	2,68
5-HT	6	2,93	0,92
5-HT/Adr. Interakt.	6	36,38	3,08
Mit Pindolol:			
Adrenalin	6	28,10	1,84
5-HT	6	3,25	0,88
5-HT/Adr. Interakt.	6	39,67	2,60

++
++

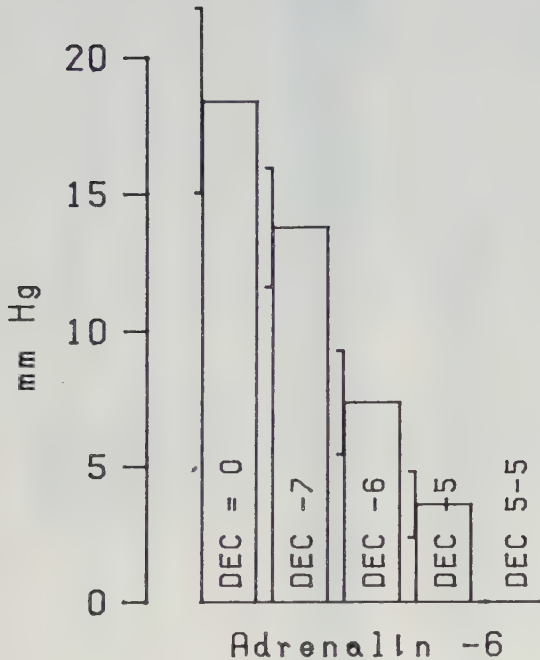


Abb. 6 : α -Receptor-Blockade mit Dihydroergocristin (DEC):

Adrenalin 10^{-6} mol/l intravasal konnte erst bei einer DEC-Konzentration von 5×10^{-5} mol/l vollständig blockiert werden. DEC wurde extravasal appliziert.

Bei einer DEC-Konzentration von 5×10^{-5} mol/l konnte weder eine Verstärkung der Adrenalinwirkung durch 5-HT (10^{-6} mol/l, extravasal) noch eine Eigenwirkung des 5-HT mehr festgestellt werden. Da die 5-HT-Eigenwirkung und die Verstärkung ebenso wie die Adrenalinwirkung bei DEC 5×10^{-5} mol/l graphisch nicht mehr dargestellt werden konnten, wurden sie nicht zusätzlich aufgezeichnet.

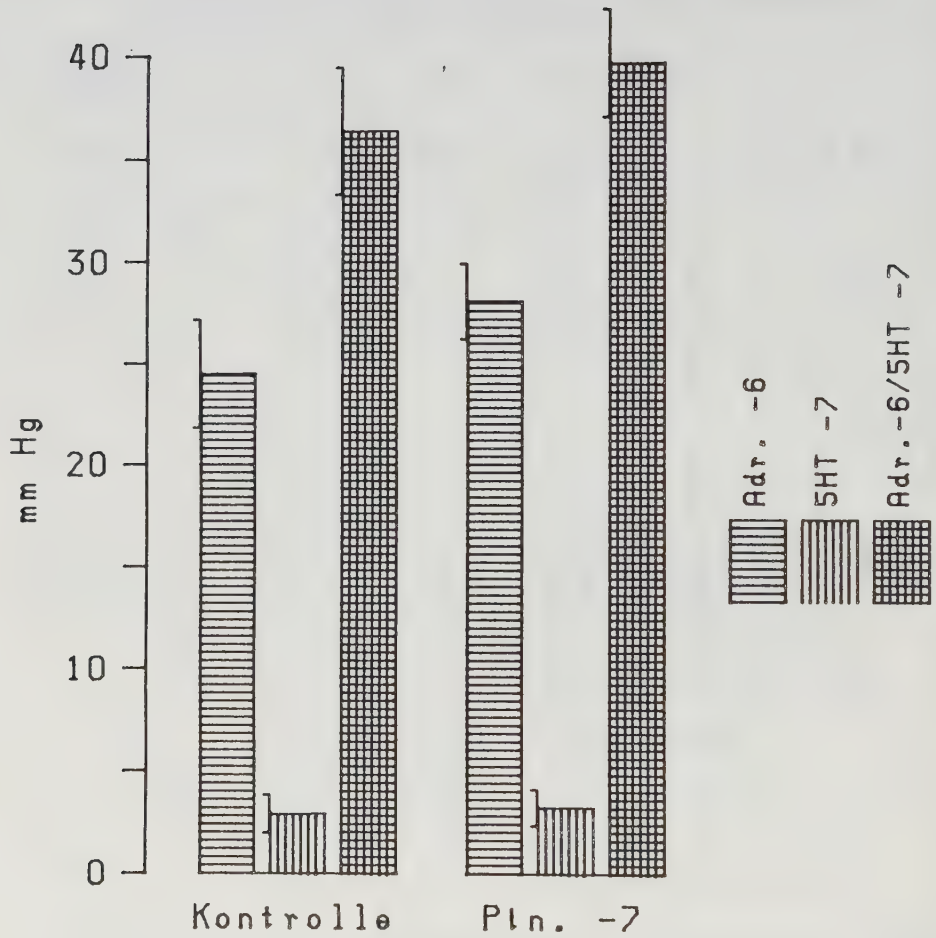


Abb. 7 : β -Rezeptor-Blockade mit Pindolol.

Die Adrenalinwirkung wurde durch Pindolol etwas gesteigert,
die 5-HT-Wirkung blieb unbeeinflusst.

6. Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) mit Isoniazid

Da die beiden Monoamine Adrenalin und Serotonin von dem Enzym Monoaminoxidase abgebaut werden, sollte untersucht werden, wie sich eine Hemmung dieses Enzyms auf die Aktivitäten seiner Substrate auswirkt. Die Enzymhemmung erfolgte mit Isoniazid in zwei Stufen. Dessen Konzentration betrug zunächst 10^{-6} mol/l und wurde dann auf 10^{-5} mol/l erhöht. Adrenalin 10^{-6} mol/l und Serotonin 10^{-7} mol/l sowie Isoniazid in beiden Konzentrationen wurden nur intravasal gegeben.

Sowohl die Einzelwirkungen von Adrenalin und Serotonin als auch ihre gemeinsame überadditive Wirkung wurden dabei stufenweise sehr stark vermindert, wobei allerdings der überadditive Effekt jeweils erhalten blieb (s. Tab. 7, Abb. 8).

Tab. 7 : Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) mit Isoniazid (IN):
Adrenalin 10^{-6} mol/l und 5-HT 10^{-7} mol/l intravasal.
Isoniazid wurde 10^{-6} molar und 10^{-5} molar appliziert.

Substanz	(mol/l)	n	$\bar{x}$	SE	

Ohne IN:					
Adrenalin		5	30,28	5,38	
5-HT		5	3,18	0,86	+++
5-HT/Adr. Interakt.		5	37,24	7,13	
Mit IN 10 ⁻⁶ :					
Adrenalin		5	23,90	2,61	
5-HT		5	0,66	0,27	
5-HT/Adr. Interakt.		5	33,0	4,66	
Mit IN 10 ⁻⁵ :					
Adrenalin		5	8,30	0,98	
5-HT		5	0,66	0,27	+++
5-HT/Adr. Interakt.		5	13,40	0,94	

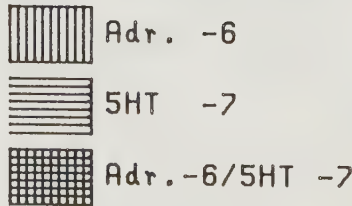
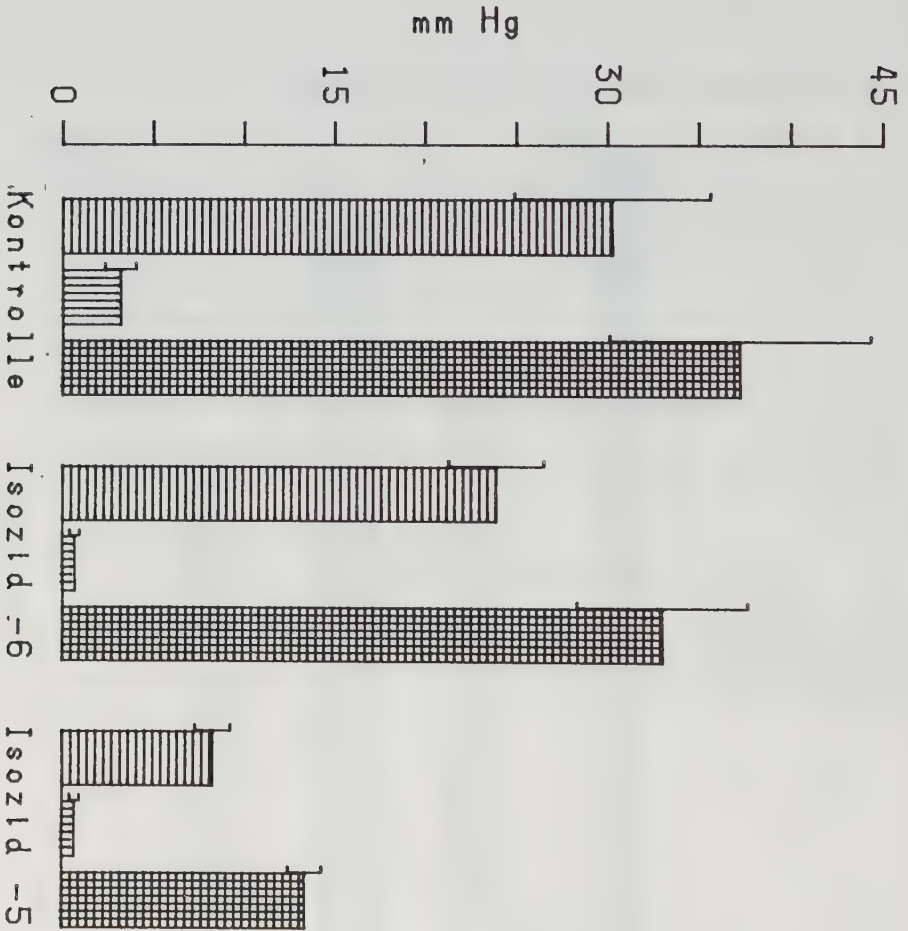


Abb. 8: MAO-Blockade mit Isoniazid

10^{-6} und 10^{-5} mol / l:

Sowohl Adrenalin- und 5-HT-Wirkung als auch überadditiver Effekt fielen schrittweise stark ab.

Alle Substanzen wurden intravasal appliziert.

7. Natriumkanal-Blockade mit Lidocain

Nach Blockade der Natriumkanäle kann eine ankommende Erregungswelle nicht mehr durch Membrandepolarisation fortgeleitet werden. Die Blockade erfolgte in diesem Fall mit dem Lokalanästhetikum Lidocain. Die Frage war nun, wie stark eine bestimmte Lidocainkonzentration die Einzelwirkungen von 5-HT und Adrenalin sowie den überadditiven Effekt beeinflussen konnte. Lidocain 10^{-3} -molar intravasal vermochte die Wirkung von Adrenalin zu vermindern, während die des Lidocains stark anstieg. Die Verstärkung unter Lidocaineinfluß erreichte einen Wert, der einer Addition der Einzelwirkungen entsprach (siehe Tab. 8, Abb. 9).

Tab. 8 : Natriumkanal-Blockade mit Lidocain (10^{-3} mol / l):
Drenalin 10^{-6} , 5-HT 10^{-7} mol / l. Alle Substanzen intravasal.

Substanz	n	$\bar{x}$	SE	

Ohne Lidocain:				
Adrenalin	5	30,28	7,13	
5-HT	5	3,18	0,86	+++
5-HT/Adr. Interakt.	5	37,24	7,13	
Mit Lidocain:				
Adrenalin	5	16,2	2,12	
5-HT	5	5,58	1,87	+++
5-HT/Adr. Interakt.	5	22,26	3,06	

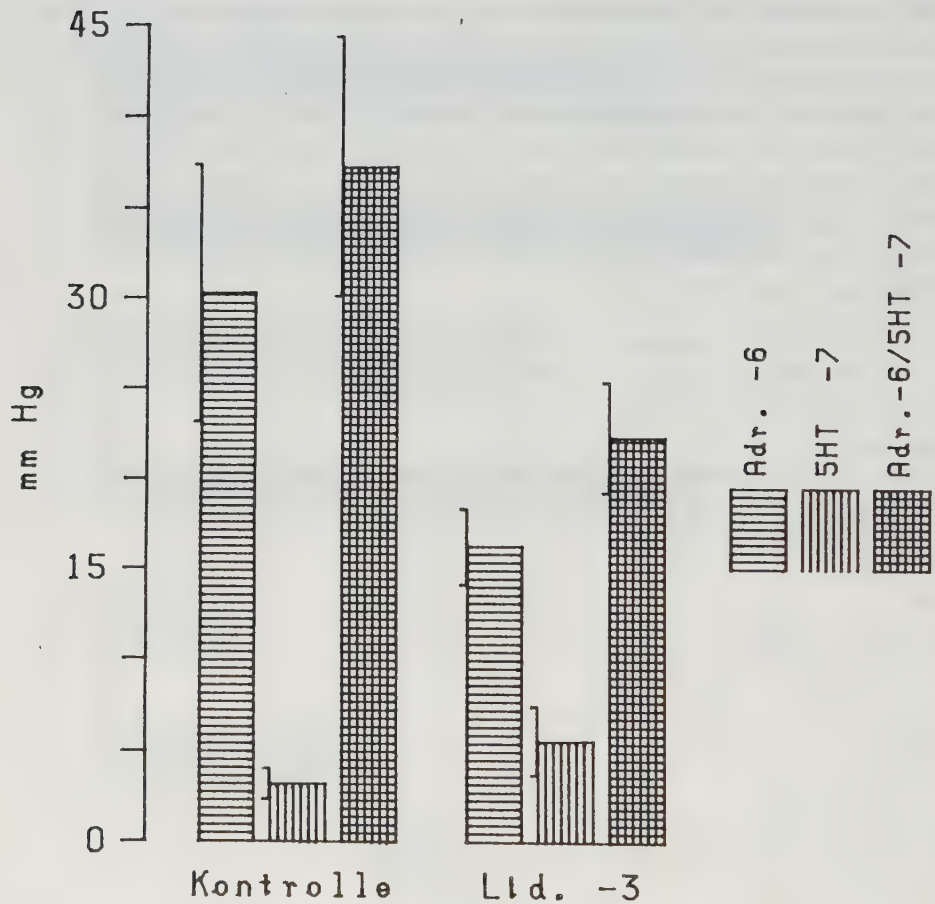


Abb. 9 : Natriumkanal-Blockade mit Lidocain 10^{-3} mol/l:
Adrenalin 10^{-6} mol/l und 5-HT 10^{-7} mol/l wurden wie Lidocain intravasal gegeben. Sowohl die Adrenalinwirkung als auch die Verstärkung fallen unter Lidocaineinfluß deutlich ab, während die Serotoninwirkung unter Lidocaineinfluß steigt.

8. Calciumkanal-Blockade mit Verapamil

Inwieweit Verapamil durch eine Verhinderung des Calcium⁺⁺-Einstromes in die glatten Muskelzellen die Kontraktionsfähigkeit eines Gefäßes und damit auch die Verstärkung zwischen Serotonin und Adrenalin beeinflussen kann, wurde im folgenden Versuch untersucht. Damit eine Abnahme der Gefäßreaktivität festgestellt werden konnte, wurde Verapamil nacheinander in zwei Konzentrationen gegeben, die allerdings beide keine vollständige Blockade hervorriefen.

Dabei fielen die Verstärkung sowie die Adrenalin- und 5-HT-Wirkungen deutlich ab, wobei die Differenz zwischen Verstärkung und Einzelwirkungen mit zunehmender Verapamilkonzentration ebenfalls stark abnahm (siehe Tab. 9, Abb. 10).

Eine dritte, höhere Verapamilkonzentration war in der Lage, den verstärkten Effekt zwischen Adrenalin und Serotonin aufzuheben, konnte hier aber nicht dargestellt werden, da in diesem Versuch eine höhere Adrenalinkonzentration gewählt werden mußte, damit die zunehmende Blockade durch Verapamil graphisch noch erfaßt werden konnte.

Tab. 9 : Calciumkanal-Blockade mit Verapamil 10^{-6} und 10^{-5} mol/l :
Adrenalin und 5-HT 10^{-7} mol/l. Alle Substanzen intravasal.

Substanz	(mol/l)	n	$\bar{x}$	SE
Ohne Verapamil:				
Adrenalin		6	6,65	1,38
5-HT		6	2,30	0,64
5-HT/Adr. Interakt.		6	22,87	2,32
Mit Verapamil 10^{-6} :				
Adrenalin		6	3,22	0,47
5-HT		6	0,25	0,35
5-HT/Adr. Interakt.		6	11,08	1,67
Mit Verapamil 10^{-5} :				
Adrenalin		6	2,12	0,49
5-HT		6	0,25	0,35
5-HT/Adr. Interakt.		6	3,97	0,90



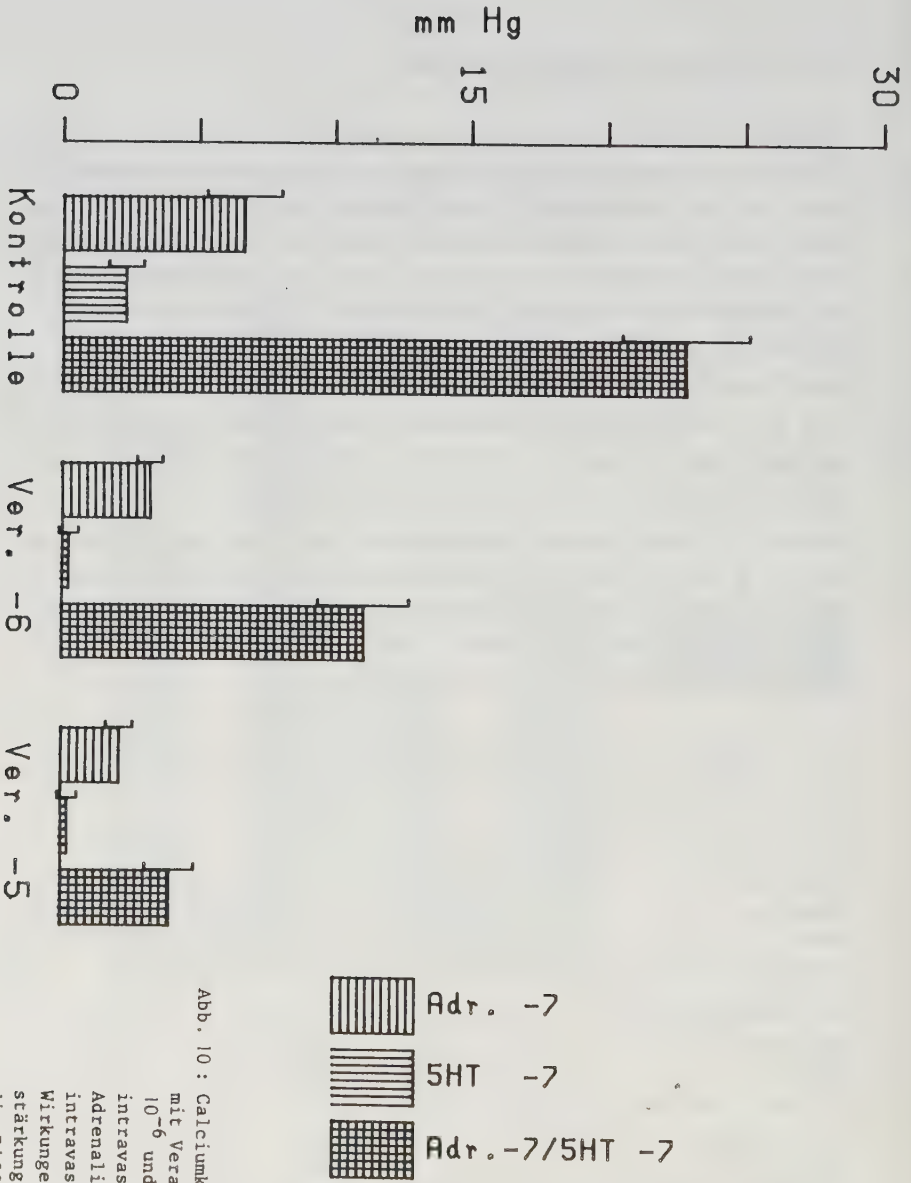


Abb. 10: Calciumkanal-Blockade

mit Verapamil

10^{-6} und 10^{-5} mol / l

intravasal:

Adrenalin und 5-HT

intravasal. Beide

Wirkungen und Ver-

stärkung fallen ab,

die Differenz zwischen

Verstärkung und Einzel-

wirkungen wird kleiner.

9. Die Abhängigkeit der Verstärkung zwischen Adrenalin und 5-HT
von verschiedenen Calcium-Konzentrationen

Zur Klärung der Frage, in welchem Maße sich die mit Verapamil erzielten Reduzierungen der Wirkungen von Adrenalin und 5-HT sowie der Verstärkung mit verringerten Calcium-Konzentrationen reproduzieren lassen, wurden Versuche durchgeführt, bei denen das Calcium in der Krebs-Ringer-Lösung unterschiedlich hoch konzentriert wurde.

In der bisher verwendeten Krebs-Ringer-Lösung waren u. a. 0,277 g CaCl_2 pro Liter Lösung enthalten (s. o.). Diese Konzentration wurde als $\text{Ca} = 1,0$ bezeichnet. Die drei anderen verwendeten Calcium-Konzentrationen $\text{Ca} = 0,5$, $\text{Ca} = 0,1$ und $\text{Ca} = 0$ enthielten dementsprechend weniger bzw. kein Calcium. Die übrigen in Krebs-Ringer-Lösung gelösten Substanzen blieben jeweils unverändert. Die bei den drei Lösungen mit verringerter Calcium-Konzentration verursachte Abnahme der Molarität wurde mit NaCl so ausgeglichen, daß die Lösungen im Vergleich zu der unveränderten Krebs-Ringer-Lösung isoton waren.

Änderungen der Calcium-Konzentration erfolgten gleichzeitig sowohl extra- wie auch intravasal.

Adrenalin (10^{-6} mol/l) und 5-HT (10^{-7} mol/l) wurden intravasal appliziert. Die bei $\text{Ca} = 1,0$ durchgeführten Versuche dienten als Kontrolle. Verringerte man die Calcium-Konzentration vom Kontrollwert ($\text{Ca} = 1,0$) aus um die Hälfte ($\text{Ca} = 0,5$), so konnte man eine deutliche Abnahme der Adrenalinwirkung, nicht aber der Serotoninwirkung oder der Verstärkung beobachten.

Bei Perfusion der Gefäße mit calciumfreier Krebs-Ringer-Lösung ($\text{Ca} = 0$) fielen die Werte der Adrenalinwirkung und der Verstärkung weiter ab, während die 5-HT-Wirkung wieder etwas anstieg.

Bei $\text{Ca} = 0,5$ blieb die Verstärkung trotz verringerter Adrenalinwirkung voll erhalten, bei $\text{Ca} = 0,1$ war die Differenz zwischen überadditivem Effekt und additiven Einzelwirkungen vergleichbar mit dem Kontrollwert, obwohl sämtliche Werte stark abgesunken waren.

Bei $\text{Ca} = 0$ war praktisch kein überadditiver Effekt, sondern nur noch eine Addition der Einzelwirkungen zu beobachten (s. Tab. 10, Abb. 11).

Tab. 10 : Verstärkung zwischen Adrenalin 10^{-6} mol / l und Serotonin 10^{-7} mol / l intravasal in Abhängigkeit von verschiedenen Calciumkonzentrationen.

Ca = 1,0 enthielt 0,277 g CaCl_2 / l l Krebs-Ringer-Lösung.

Ca = 0,5 " 0,138 " " " " "

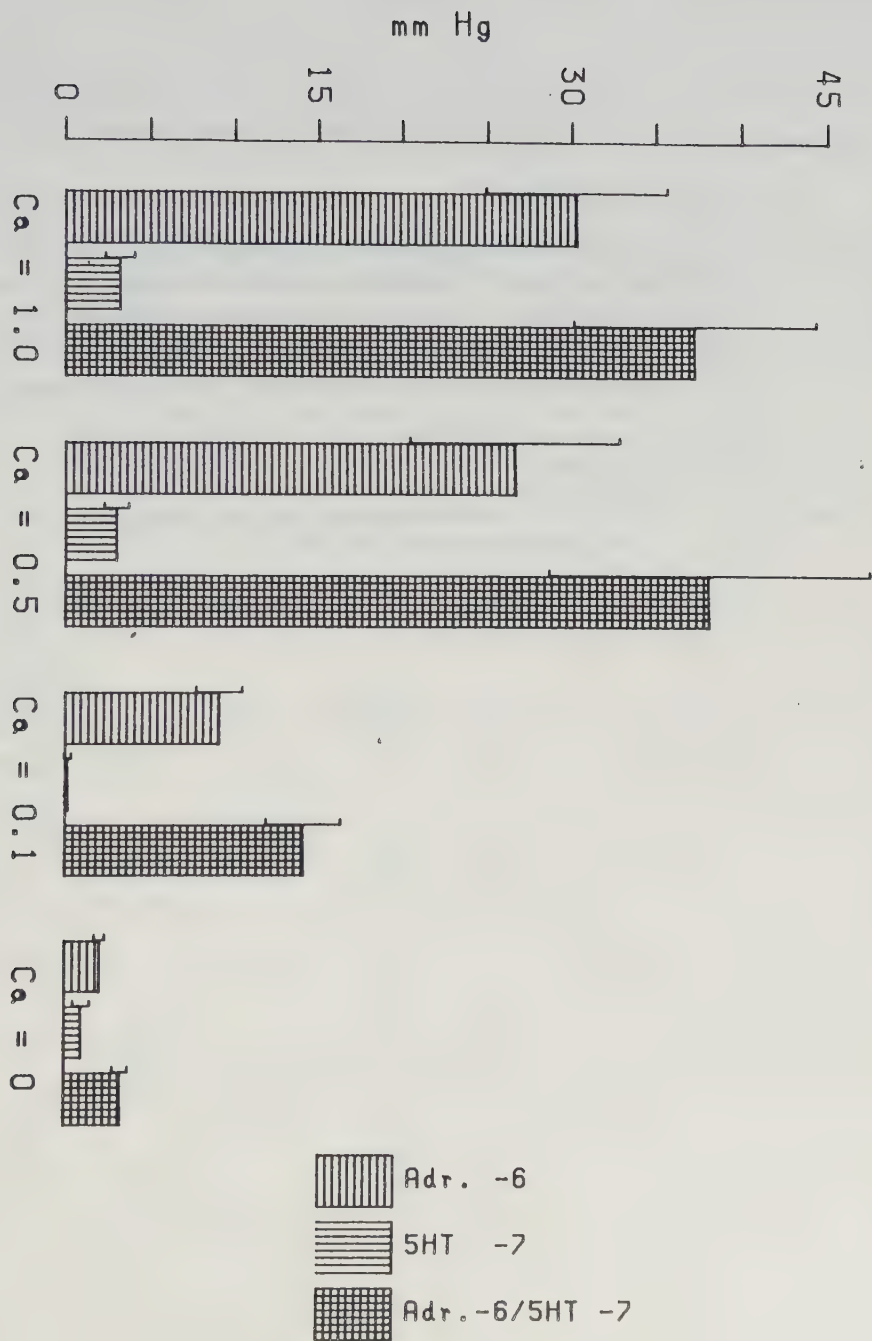
Ca = 0,1 " 0,028 " " " " "

Ca = 0,0 entsprach calciumfreier Krebs-Ringer-Lösung.

Substanz	n	$\bar{x}$	SE

Ca = 1,0 :			
Adrenalin	5	30,28	5,38
5-HT	5	3,18	0,86
5-HT/Adr. Interakt.	5	37,24	7,13
Ca = 0,5 :			
Adrenalin	5	26,66	6,22
5-HT	5	3,00	0,72
5-HT/Adr. Interakt.	5	38,16	9,46
Ca = 0,1 :			
Adrenalin	5	9,06	1,38
5-HT	5	0,20	0,22
5-HT/Adr. Interakt.	5	14,12	2,23
Ca = 0,0 :			
Adrenalin	5	2,06	0,30
5-HT	5	1,04	0,49
5-HT/Adr. Interakt.	5	3,28	0,44





Legende zu S. 35

Abb. 11: Verstärkung zwischen Adrenalin 10^{-6} und 5-HT 10^{-7} mol / l intravasal in Abhängigkeit von verschiedenen Calcium-Konzentrationen:

- Ca = 1,0 dient als Kontrollvorlauf, das heißt, es wirken lediglich Adrenalin und 5-HT in normaler Krebs-Ringer-Lösung.
- Ca = 0,5 bewirkt nur eine Abnahme der Adrenalinwirkung.
- Ca = 0,1 bewirkt eine weitere, starke Abnahme der Adrenalinwirkung und zusätzlich eine Abnahme der Serotoninwirkung.
- Ca = 0,0 bewirkt nochmals eine Abnahme der Adrenalinwirkung, aber einen leichten Anstieg der Serotoninwirkung im Vergleich zu Ca = 0,1.
Bei Ca = 0,0 können Adrenalin und Serotonin gemeinsam keine Verstärkung mehr auslösen.

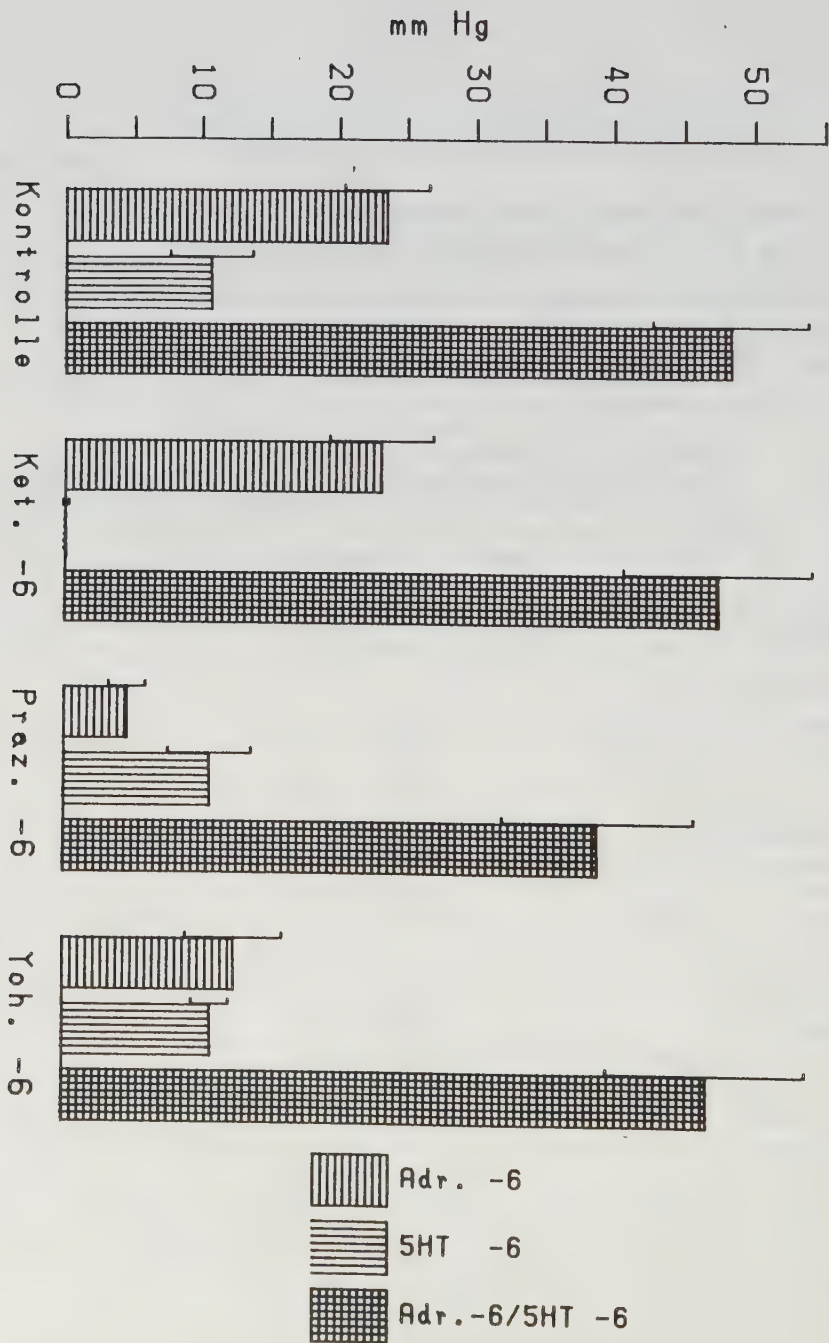
10. Vergleich der Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT bei Blockade kontraktionsvermittelnder Rezeptoren

Ketanserin reduzierte nur die 5-HT-Einzelwirkung, hatte aber keinen Einfluß auf die Adrenalinwirkung und auf die Verstärkung.

Prazosin und Yohimbin hatten unterschiedlich starke Abnahmen der Adrenalinwirkung zur Folge, veränderten die 5-HT-Wirkung nicht und konnten den überadditiven Effekt qualitativ nicht beeinflussen (s. Tab. 11, Abb. 12).

Tab. 11: Verhalten der Wirkungen von 5-HT und Adrenalin sowie des überadditiven Effektes bei Gabe verschiedener Rezeptorenblocker. Adrenalin wurde immer 10^{-6} -molar intravasal, 5-HT immer 10^{-6} -molar extravasal appliziert. Ketanserin (10^{-6} mol/l), Prazosin (10^{-6} mol/l) und Yohimbin (10^{-6} mol/l) wurden ebenfalls extravasal gegeben.

Substanz	n	$\bar{x}$	SE
<u>Kontrolle:</u>			
Adrenalin	5	23,50	3,11
5-HT	5	10,74	3,06
5-HT/Adr. Interakt.	5	48,36	5,54
<u>Ketanserin:</u>			
Adrenalin	6	23,15	3,81
5-HT	6	0,10	0,22
5-HT/Adr. Interakt.	6	47,45	6,72
<u>Prazosin:</u>			
Adrenalin	5	4,64	1,36
5-HT	5	10,74	3,06
5-HT/Adr. Interakt.	5	38,90	6,87
<u>Yohimbin:</u>			
Adrenalin	6	12,55	3,53
5-HT	6	10,83	1,35
5-HT/Adr. Interakt.	6	46,57	7,07



Legende zu S. 38

Abb. 12 : Vergleich der Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT
bei Blockade kontraktionsvermittelnder Rezeptoren:

Im Kontrollvorlauf ist eine unbeeinflusste Interaktion
zwischen Adrenalin 10^{-6} mol / l intravasal und 5-HT 10^{-6} mol / l intravasal
zu sehen.

Obwohl Ketanserin (10^{-6} mol / l extravasal) die 5-HT-Wirkung vollständig
aufhebt und Prazosin (10^{-6} mol / l) und Yohimbin (10^{-6} mol / l) extravas.
die Adrenalinwirkung jeweils stark hemmten, konnte keiner dieser drei
Rezeptorenblocker den überadditiven Effekt aufheben.

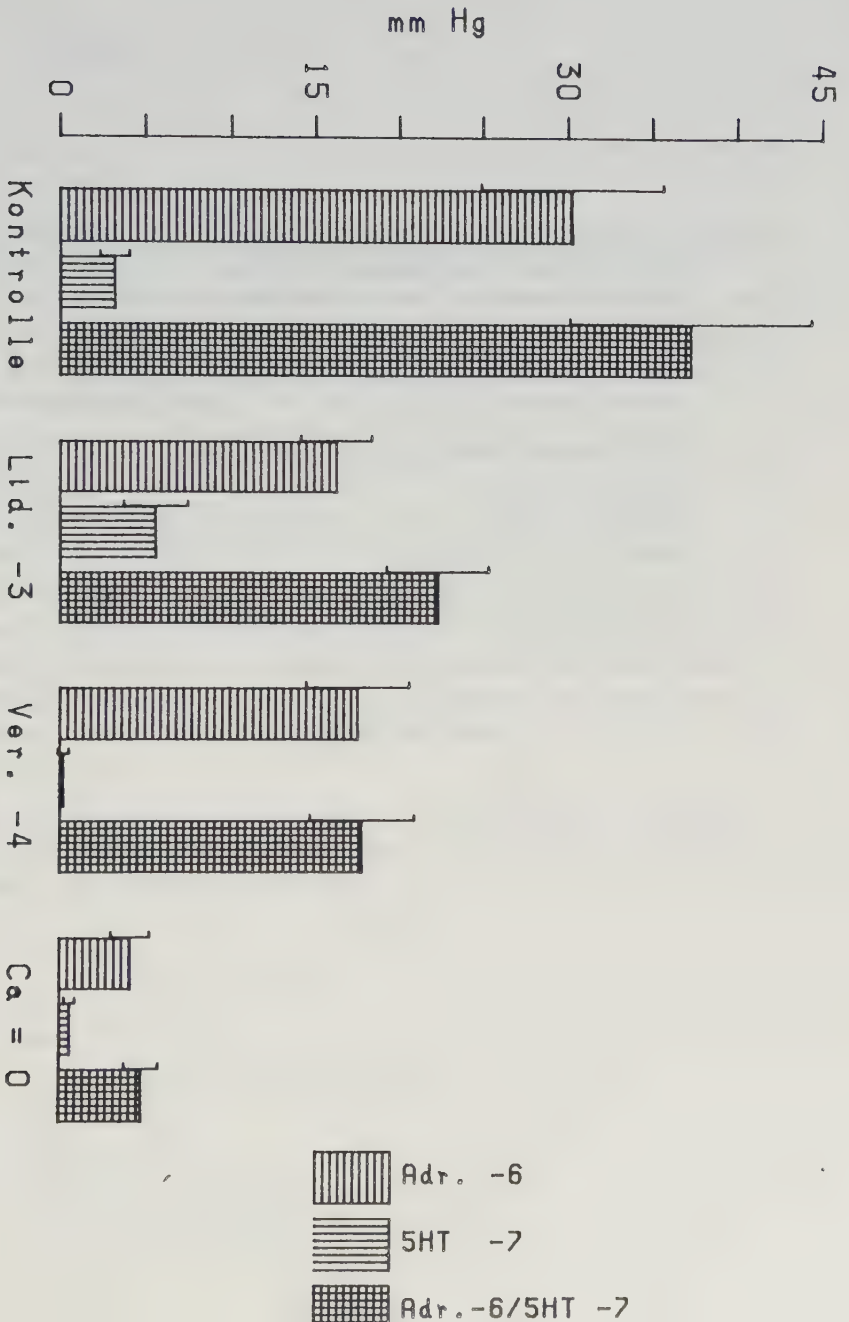
11. Vergleich der Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT

bei Beeinflussung des Ionenmilieus bzw. der Depolarisationsfähigkeit

Bei Applikation von calciumfreier Krebs-Ringer-Lösung und Gabe von Verapamil 10^{-4} mol / l bzw. Lidocain 10^{-3} mol / l intravasal trat kein überadditiver Effekt mehr auf (s. Tab. 12 und Abb. 13).

Tab. 12 : Verhalten der Einzelwirkungen von 5-HT und Adrenalin sowie des überadditiven Effektes bei Gabe von Lidocain 10^{-3} und Verapamil 10^{-4} mol / l und bei Perfusion der Gefäße mit calciumfreier Krebs-Ringer-Lösung.
Adrenalin (10^{-6} mol / l) und Serotonin (10^{-7} mol / l) sowie Lidocain (10^{-3} mol / l) und Verapamil (10^{-4} mol / l) wurden intravasal appliziert. Die Krebs-Ringer-Lösung war sowohl intra- wie extravasal calciumfrei.

Substanz	n	$\bar{x}$	SE
<u>Kontrolle:</u>			
Adrenalin	5	30,28	7,13
5-HT	5	3,18	0,86
5-HT/Adr. Interakt.	5	37,24	7,13
<u>Lidocain:</u>			
Adrenalin	5	16,20	2,12
5-HT	5	5,58	1,87
5-HT/Adr. Interakt.	5	22,26	3,06
<u>Verapamil:</u>			
Adrenalin	6	17,52	3,08
5-HT	6	0,22	0,32
5-HT/Adr. Interakt.	6	17,77	3,13
<u>Ca = 0:</u>			
Adrenalin	6	4,12	1,14
5-HT	6	0,60	0,32
5-HT/Adr. Interakt.	6	4,79	0,99



Legende zu S. 41

Abb. 13 : Vergleich der Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT sowie von deren Einzelwirkungen bei Gabe von Lidocain 10^{-3} und Verapamil 10^{-4} mol / l, jeweils intravasal und bei Perfusion mit calciumfreier Krebs-Ringer-Lösung intra- und extravasal:

Im Kontrollvorlauf ist eine unbeeinflusste Interaktion zwischen Adrenalin 10^{-6} und 5-HT 10^{-7} mol / l intravasal zu sehen. Lidocain 10^{-3} mol / l, Verapamil 10^{-4} mol / l und $Ca = 0$ konnten jeweils die Adrenalinwirkung stark verringern.

Verapamil 10^{-4} mol / l und $Ca = 0$ konnten die 5-HT-Wirkung stark verringern, während bei Lidocain 10^{-3} mol / l die 5-HT-Wirkung stärker wurde.

In allen drei Fällen konnte der überadditive Effekt zwischen Adrenalin und 5-HT völlig aufgehoben werden.

V. DISKUSSION

1. Methodik

Im Gegensatz zu Spiralschnittpräparaten, die vor allem früher verwendet wurden (Sutter, 1965), gewannen wir durch unsere Form der Präparation den Vorteil, intakte Gefäße zu erhalten, bei denen zum einen das Endothel völlig unversehrt blieb und zum anderen eine eindeutige Trennung der Applikationsorte möglich war, d. h. eine getrennte intra- und extravasale Applikation.

Da zu klären war, inwieweit die von verschiedenen Autoren schon beschriebene Interaktion zwischen 5-HT und Katecholaminen an Arterien (De la Lande, 1966) auch auf Venen zutrifft, wurden als Versuchspräparate Venen gewählt.

Die Versuche an isolierten Venen eignen sich zwar gut für die Darstellung spezifischer Wirkungsmechanismen, doch ist bei der Übertragung der Resultate auf In-vivo-Verhältnisse Vorsicht geboten. Das Venenendothel ist nämlich im In-vitro-Versuch u. U. einer stärker konzentrierten Substanzlösung und einem länger dauernden Kontakt ausgesetzt als unter In-vivo-Bedingungen.

Bei strömungskonstanter Perfusion sind Tonusänderungen der Gefäße proportional zu Änderungen des Perfusionsdruckes. Nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz (Kuchling, 1977) gilt:

$$\frac{V}{t} = \frac{\Delta p \cdot r^4 \cdot \pi}{l \cdot 8 \cdot \eta}$$

Die Formelzeichen bedeuten:

- Δp = Druckdifferenz zwischen Gefäßanfang und -ende
 r = Gefäßradius
 l = Gefäßlänge
 η = dynamische Viskosität
 $\frac{V}{t}$ = Durchflußmenge pro Zeiteinheit (ml/min)

Durch Umstellung der Gleichung nach Δp erhält man:

$$\Delta p = \frac{\frac{V}{t} \cdot 8 \cdot \eta \cdot l}{r^4 \cdot \pi}$$

Da die Größen $\frac{V}{t}$, η und l in den vorliegenden Versuchsanordnungen konstant sind, ergibt sich für sie die Konstante k , was für das Hagen-Poiseuille-gesetz bedeutet:

$$\Delta p = \frac{l}{r^4} \cdot k$$

Der Druckabfall Δp am Gefäß ist also umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius.

Der vom Hg-Manometer erfaßte Perfusionsdruck ($p_{\text{perf.}}$) setzt sich additiv zusammen aus dem Druckabfall am Gefäß (Δp) und aus dem Druckabfall an zu- und ableitenden PVC-Schläuchen ($\Delta p_{\text{Leitung}}$):

$$p_{\text{perf.}} = \Delta p + \Delta p_{\text{Leitung}}$$

Da p_{Leitung} konstant und zudem sehr gering ist (1-3 mm Hg), können Veränderungen des Perfusionsdruckes allein auf die Radiusänderungen des Gefäßes zurückgeführt werden. Das heißt, je kleiner der Gefäßradius, desto größer wird der Perfusionsdruck.

2. Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT

Zur näheren Untersuchung der Interaktion, d. h. der Verstärkung zwischen Adrenalin und Serotonin wurden die adrenergen und die serotonergen Einzelwirkungen in getrennten Versuchen gehemmt.

Van Nueten (1982) konnte mit Ketanserin sowohl die Eigenwirkung des 5-HT als auch die Verstärkung hemmen und folgerte daraus, daß die Verstärkung zwischen 5-HT und Adrenalin mit der Wirkung an 5-HT-Rezeptoren zusammenhänge.

Auch Symoens (1982) beschreibt eine Hemmung des überadditiven Effektes durch Ketanserin.

In dem hier durchgeführten Versuch konnte dies nicht bestätigt werden, weil Ketanserin in einer Konzentration, in der es die Serotoninwirkung vollständig hemmen konnte, die Adrenalinwirkung aber nicht beeinflusste, keine Auswirkungen auf den überadditiven Effekt hatte. Wie aus Abb. 3 (S. 19) ersichtlich wird, ist die Verstärkung auch bei blockierter 5-HT-Wirkung genauso stark wie vor Ketanseringabe, was zur Folge hat, daß die Differenz zwischen überadditivem Effekt und additiven Einzelwerten sogar relativ steigt.

Die hier gemachten Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß die verantwortliche Struktur für die Auslösung einer Verstärkung nicht im Zusammenhang mit 5-HT-Rezeptoren steht, sondern vielmehr ein anderer, möglicherweise durch 5-HT auslösbarer Wirkungsmechanismus dafür verantwortlich sein könnte.

Vanhoutte (1982) und De Crée et al. (1982) diskutieren eine Beteiligung des 5-HT an der Entstehung des Bluthochdrucks. Da 5-HT, das unter physiologischen Bedingungen im Blut nur in sehr geringen Konzentrationen vorliegt, als Verursacher des Bluthochdruckes allein durch seine gefäßkontrahierende Wirkung an 5-HT-Rezeptoren aufgrund der dadurch verursachten relativ geringen Kontraktionen auszuschließen ist, könnte, wenn überhaupt, die zu einer Verstärkung führende Interaktion zwischen Adrenalin und 5-HT dafür verantwortlich gemacht werden.

Der von De Crée u. Mitarb. (1982) beschriebene therapeutische Effekt des Ketanserins bei Patienten mit Bluthochdruck kann nach den hier gewonnenen Ergebnissen nicht in einer Blockade der 5-HT-Rezeptoren durch Ketanserin begründet sein.

Nach Di Perri (1982) induziert Ketanserin die Freisetzung einer endogenen antiaggregatorischen Substanz, welche die Aggregation von Thrombocyten verhindert und damit auch zu einer verminderten 5-HT-Freisetzung führt. Dies und die Tatsache, daß in den hier durchgeführten Versuchen das 5-HT nicht gebunden in Thrombocyten, sondern stets frei in Krebs-Ringer-Lösung zur Verfügung stand, könnte zum einen eine Erklärung für die therapeutische

Wirkung des Ketanserins in vivo, sein (De Crée et al., 1982) und zum anderen das Ausbleiben einer Wirkung in vitro erklären. Ein weiterer Unterschied zwischen den hier unternommenen und den in der Literatur beschriebenen Versuchen besteht darin, daß wir den Überadditiven Effekt nicht an Arterien, sondern an Venen untersucht haben. Nach Ochsenkühn (1988) könnte Serotonin eine Dilatation dann verursachen, wenn ein Gefäß schon stark kontrahiert ist. Diese Vermutung beruht allerdings auf in vitro durchgeführten Versuchen, in denen 5-HT und Adrenalin relativ hoch konzentriert wurden und dadurch dementsprechend starke Wirkungen hervorriefen. Diese Beobachtung, die eine Beteiligung des 5-HT an der Entstehung des Bluthochdruckes auszuschließen scheint, muß aber nicht zwingend für In-vivo-Verhältnisse gelten. Eine Beteiligung des überadditiven Effektes, also der kombinierten Wirkung von 5-HT und Adrenalin, kann unter In-vivo-Bedingungen nicht ausgeschlossen werden.

Die Blockade α -adrenerger Rezeptoren erfolgte mit Prazosin, Yohimbin und Dihydroergocristin. Eine Blockade der α_1 -Rezeptoren mit Prazosin ist bereits von Felix und Greif (1980) ausführlich beschrieben worden. Die Hemmung der α_1 -Adrenoceptoren verursachte eine deutliche Abnahme der Adrenalinwirkung und eine geringe Abnahme der Verstärkung.

Das läßt den Schluß zu, an der Entstehung des überadditiven Effektes könnten u. a. auch α_1 -adrenerge Strukturen beteiligt sein, weil hier im Gegensatz zur Blockade mit Ketanserin das Ausmaß der Verstärkung vermindert wurde. Für eine Beteiligung α -adrenerger Strukturen spricht auch, nach Ochsenkühn (1988), daß eine Adrenalinrestwirkung nach erfolgter Verstärkung und anschließender 5-HT-Entfernung für eine Teilblockade des Verstärkungsmechanismus verantwortlich sein könnte. Diese Teilblockade ist ähnlich wie die Refraktärzeit bei Membrandepolarisation zeitlich begrenzt.

Die Tatsache, daß Blockade der α_1 -Rezeptoren die Verstärkung nur etwas verringert, gibt Anlaß zu der Vermutung, es könnten noch andere Strukturen am Zustandekommen der Verstärkung beteiligt sein.

Indes zeigte Hemmung der α_2 -Adrenoceptoren mit Yohimbin keine Auswirkungen auf die Verstärkung und auf die 5-HT-Wirkung, während die Adrenalinwirkung verringert wurde.

Eine von Kaumann (1983) beschriebene Aufhebung serotonininduzierter Kontraktionen durch Yohimbin konnte nicht bestätigt werden. In dem hier durchgeführten Versuch blieb die 5-HT-Wirkung unbeeinflusst. Eine Beteiligung von α_2 -Adrenoceptoren scheint aufgrund des unbeeinflussten überadditiven Effektes ausgeschlossen zu sein.

Eine Blockade aller α -Receptoren sowie der 5-HT-Receptoren erfolgte mit Dihydroergocristin.

Hier war sowohl die 5-HT-Wirkung als auch der überadditive Effekt nicht mehr nachweisbar. Das führt zu der Vermutung, daß nicht nur Adrenoceptoren, sondern auch 5-HT-Receptoren sowie der für die Verstärkung verantwortliche Wirkungsmechanismus durch DEC total blockiert wurden. Auch diese Beobachtung weist darauf hin, daß adrenerge Strukturen für den Wirkungsmechanismus mit verantwortlich sein könnten.

β -Receptoren-Blockade mit Pindolol verursachte einen quantitativ gleichen Anstieg der Adrenalinwirkung und des überadditiven Effektes.

Da sich die Differenz zwischen überadditiver Wirkung und additiven Einzelwerten nicht veränderte, scheinen β -Receptoren weder an dem Wirkungsmechanismus der Verstärkung beteiligt zu sein, noch können sie durch Aktivierung oder Inhibition diesen beeinflussen.

Der Anstieg der Adrenalinwirkung und des überadditiven Effektes läßt sich mit einem Wegfall einer maskierten dilatatorischen Wirkung des 5-HT an β -Receptoren erklären.

Diese Vermutung stützt sich auf folgende Beobachtungen: McCubbin und Mitarbeiter (1962) zeigten, „daß Serotonin nicht gegen eine Vasokonstriktion des Noradrenalins, aber teilweise gegen eine Vasokonstriktion des Adrenalins, das an α - und β -Receptoren angreift, wirkt". Ferner zeigten die Autoren, daß die selektive Blockade von β -Receptoren die vasodilatatorische Aktivität des 5-HT verhinderte und seine Fähigkeit, vasokonstriktorische Antworten auf neurogene Stimulation zu unterdrücken, aufhob. Haddy und Mitarbeiter (1959) wiesen nach, daß Serotonin einen neurogen verursachten extremen Gefäßtonus hemmt. Nach Haddy verursacht Serotonin eine Dilatation

bei kontrahiertem Gefäß und eine Kontraktion bei dilatiertem Gefäß. Aufgrund dieser Beobachtungen ist zu vermuten, daß unter gewissen Umständen 5-HT eine Gefäßdilatation durch Wirkung an β -Rezeptoren hervorrufen kann.

Vanhoutte (1982) führt eine dilatierende Wirkung des Serotonins u. a. auch auf eine mögliche Aktivierung von β -Rezeptoren zurück.

Eine Demaskierung dieser dilatierenden Wirkung des 5-HT, die normalerweise von seiner kontrahierenden Wirkung überdeckt wird, gelang Vanhoutte mit dem hochselektiven 5-HT-Antagonisten Ketanserin. Dies würde bedeuten, daß eine dilatatorische Wirkung des 5-HT immer existiert, auch wenn sie meistens maskiert ist.

Wilton und McCalden (1977) zeigten eine Aufhebung der Verstärkung zwischen Noradrenalin und Serotonin durch Gabe von Tranylcypromin, einem MAO-Hemmer. Sie vermuteten, daß die „Verhinderung der noradrenalininduzierten Verstärkung durch MAO-Inhibitoren zeigt, daß diese Verstärkung Folge der Konkurrenz der beiden Substrate Serotonin und Noradrenalin um dieses Enzym MAO ist“.

In einem Versuch, in dem MAO mit Isoniazid gehemmt wurde, konnte das nicht bestätigt werden. Allerdings fielen sowohl die Einzelwerte von Adrenalin und 5-HT als auch die Verstärkung mit steigenden Isoniazid-Konzentrationen deutlich ab, wobei der Überadditive Effekt aber jeweils erhalten blieb.

Die Verringerung der Einzelwirkungen könnte nach Wilton und McCalden zwar auf eine Konkurrenz der Monoamine um das Enzym MAO zurückzuführen sein, nicht aber der Wirkungsmechanismus der Verstärkung, weil dieser hier unbeeinflusst blieb.

Inwieweit Unterschiede zwischen Tranylcypromin und Isoniazid bestehen bzw. welchen Einfluß der Austausch von Noradrenalin gegen Adrenalin besitzt, ist unbekannt.

Durch Gabe eines Lokalanästhetikums, in diesem Falle Lidocain, konnte sowohl die Adrenalinwirkung wie auch der Überadditive Effekt zwischen Adrenalin und 5-HT stark reduziert werden, wobei die Verstärkung statt in einem überadditiven Wert nur noch in einer Addition der Einzelwirkungen von Adrenalin und 5-HT bestand.

Die Ergebnisse von Göthert, Dührsen und Rieckesmann (1979) legen nahe, daß die durch die Aktivierung präsynaptischer 5-HT-Rezeptoren hervorgerufene Noradrenalinfreisetzung durch Anästhetika gehemmt wird.

Da bei den hier verwendeten Präparaten eine versuchte Entleerung der Noradrenalin-speicher zu keinem Ergebnis führte, können die hier gemachten Beobachtungen zu dem Schluß veranlassen, eine Verminderung der Depolarisationsfähigkeit der glatten Gefäßmuskelzelle bedeute einen entscheidenden Eingriff in den Wirkungsmechanismus der Verstärkung.

Steigende Konzentrationen des Calciumkanalblockers Verapamil waren in der Lage, sowohl die Einzelwirkungen von Adrenalin und 5-HT als auch den Wert des überadditiven Effektes zu verringern und bei der höchsten applizierten Konzentration sogar den überadditiven Effekt aufzuheben, so daß wiederum nur eine Addition von Einzelwerten verblieb.

Dies weist darauf hin, daß der Mechanismus, der zu einer Verstärkung führt, auf das Vorhandensein aktivierbarer Calciumkanäle angewiesen ist.

Die verbreitete Anwendung von Verapamil zur Therapie des Bluthochdrucks kann, falls der überadditive Effekt in die Entstehung dieses Krankheitsbildes verwickelt sein sollte, deshalb zum Erfolg führen, weil Verapamil imstande ist, den Mechanismus der Verstärkung auszuschalten.

Eine Abhängigkeit der Verstärkung von der Gegenwart von Ca^{++} -Ionen konnte ebenfalls gezeigt werden.

Eine Reduzierung der zur Verfügung stehenden Ca^{++} -Ionen auf 50 % der sonst in Krebs-Ringer-Lösung vorhandenen Menge bewirkte praktisch keine Veränderungen, eine Reduzierung auf 10 % führte zu einer Verringerung der Einzelwirkungen von 5-HT und Adrenalin sowie des überadditiven Effektes.

In einer Ca^{++} -freien Lösung konnten nur noch geringe Einzelwerte beobachtet werden, und die Interaktion der Einzelsubstanzen entsprach nur noch einer Addition.

Es wäre denkbar, daß 5-HT, ähnlich wie von D'Amore und Shepro (1982) für Endothelzellen gezeigt, auch einen erhöhten Ca^{++} -Influx in die glatte Gefäßmuskelzelle bewirkt. Dieser durch 5-HT gesteigerte Ca^{++} -Einstrom in die Muskelzelle könnte auch die trotz fehlender Eigenwirkung des 5-HT durch Ketanserinblockade noch aufgetretene Verstärkung erklären.

Das könnte bedeuten, daß nach einer α_1 -adrenergen Wirkung des Adrenalins mit folgender Depolarisation der Zellmembran und Aktivierung der Calciumkanäle 5-HT in der Lage ist, die bereits sensibilisierten Calciumkanäle noch stärker zu aktivieren und über einen gesteigerten Ca^{++} -Einstrom die Verstärkung auszulösen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An der isolierten perfundierten Ohrvene des Schweins wurde die Interaktion zwischen Adrenalin und Serotonin (5-HT) in Anwesenheit verschiedener Rezeptorenblocker, unter Enzymhemmung, bei unterschiedlichen Calciumkonzentrationen, unter Calciumkanalblockade und unter Beeinflussung des Membranpotentials untersucht.

Eine Hemmung der 5-HT-Rezeptoren mit dem hochselektiven 5-HT-Antagonisten Ketanserin konnte die 5-HT-Eigenwirkung zwar vollständig hemmen, hatte aber keinen Einfluß auf den überadditiven Effekt mit Adrenalin. Das heißt, eine Beteiligung der 5-HT-Rezeptoren an der Entstehung der Verstärkung ist auszuschließen.

War bei einer Blockade der α_1 -Adrenozeptoren eine anschließende Verringerung des überadditiven Effektes zu beobachten, so war dies bei einer α_2 -Blockade nicht der Fall.

Eine Hemmung aller adrenerger Rezeptoren sowie der 5-HT-Rezeptoren mit Dihydroergocristin führte zu einer Abnahme sowohl der Wirkungen von 5-HT und Adrenalin als auch des überadditiven Effektes auf Null. Hier könnte Dihydroergocristin außer den adrenergen und serotonergen Rezeptoren auch den Wirkungsmechanismus der Verstärkung gehemmt haben. Nach der bei Hemmung durch Prazosin gemachten Beobachtung erscheint eine Beteiligung α_1 -adrenerger Strukturen am Zustandekommen der Verstärkung wahrscheinlich.

Eine Blockade der β -Rezeptoren mit Pindolol bewirkte einen Anstieg der Adrenalinwirkung und des überadditiven Effektes. Das könnte mit dem Wegfallen einer vorhandenen maskierten dilatierenden Wirkung des 5-HT durch β -Rezeptoren-Blockade zusammenhängen.

Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) führte zu einer starken Verringerung der Einzelwirkungen und des überadditiven Effektes. Die Verminderung der Einzelwirkungen könnte auf eine Konkurrenz der Monoamine um das Enzym MAO zurückzuführen sein, während die Verringerung des überadditiven Effektes dadurch erklärt werden könnte, daß die für eine Gefäßwirkung zur Verfügung stehende Substratmenge durch den „Konkurrenzkampf“ vermindert worden ist. Der Mechanismus der Verstärkung blieb allerdings unbeeinflusst.

Durch Applikation des Lokalanästhetikums Lidocain verringerten sich alle gemessenen Werte, wobei der überadditive Effekt aufgehoben wurde. Eine negative Beeinflussung der Depolarisationsfähigkeit der Membran der glatten Gefäßmuskelzelle scheint demnach entscheidend den Mechanismus der Verstärkung beeinflussen zu können.

Sowohl geringe Konzentrationen von Ca^{++} -Ionen als auch die Gabe hoher Konzentrationen des Calciumkanalblockers Verapamil konnten den überadditiven Effekt aufheben. Das heißt, trotz vorhandener, wenn auch stark reduzierter Einzelwirkungen war keine Verstärkung mehr zu beobachten. Dies läßt den Schluß zu, daß der Mechanismus der Verstärkung sowohl auf eine ausreichende Menge von Ca^{++} -Ionen als auch auf genügend aktivierbare Calciumkanäle angewiesen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Awouters, F.:
Involvement of 5-hydroxytryptamine in peripheral reactions:
Historical Notes.
In: Fr. De Clerck, P.M. Vanhoutte (eds.),
5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions; pp. 71-75.
Raven Press, New York, 1982
- 2) Awouters, F., J.E. Leysen, F. De Clerck, J.M. Van Nueten:
General pharmacological profile of ketanserin,
a selective 5-HT₂ Receptor Antagonist.
In: Fr. De Clerck, P.M. Vanhoutte (eds.),
5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions; pp. 193-198.
Raven Press, New York, 1982
- 3) Clauss, G., H.Ebner:
Grundlagen der Statistik.
Vlg. Harri Deutsch, Zürich, 1975
- 4) D'Amore, P., D.Shepro:
Captation of 5-hydroxytryptamine
and effects on endothelial cell metabolism.
In: Fr. De Clerck, P.M. Vanhoutte (eds.),
5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions; pp. 37-47.
Raven Press, New York, 1982
- 5) D'Amore, P., D.Shepro:
Stimulation of growth and calcium influx
of incultured bovine aortic endothelial cells
by platelets and vasoactive substances.
J. Cell. Physiol. 92, 177-184 (1977)
- 6) Fr Créé, J., J.Leempoels, H.Geukens, W. De Cock, H.Verhaegen:
Are serotonergic mechanisms involved in high blood pressure?
In: Fr. De Clerck, P.M. Vanhoutte (eds.),
5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions; pp. 183-192.
Raven Press, New York, 1982
- 7) De la Lande, J.S., V.A.Cannell, J.Watson:
The interaction of serotonin and noradrenaline
on the perfused artery.
Br.J. Pharmacol. Chemother. 28, 255-272 (1966)
- 8) De la Lande, J.S., D.Frenin, J.Watson, V.A.Cannell:
Factors influencing supersensitivity to noradrenaline
in the isolated perfused artery,
comparative effects of cocaine, denervation and serotonin.
Circ. Res. 20, Suppl. III, 177-189 (1967)

- 9) De la Lande, J.S., J.A.Harvey:
A new and sensitive bioassay for catecholamines.
J. Pharm.Pharmacol. 17, 589-593 (1965)
- 10) De la Lande, B.J.J.Stenten:
Receptor mediating sensitizing actions of 5-hydroxytryptamine
on the rabbit ear artery.
Abstracts from the Symposium "Mechanism of Vasodilatation",
25.- 27. August 1983, Sydney, Australien.
- 11) Di Perri, T., F. Laghi Pasini, A.Vittoria, L.Ceccatelli:
Hypotheses on the release of biologically active humoral mediators
induced bei ketanserin (R41468): A platelet study.
In: Fr. De Clerck, P.M.Vanhoutte (eds.),
5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions; pp. 213-217.
Raven Press, New York, 1982
- 12) Essman, W.B.
Serotonin distribution in tissues and fluids.
In: W.B.Essman (ed.), Serotonin in Health and Disease.
Vol. 1: Availability, localization and disposition.; pp. 15--79
Spektrum der Wissenschaft, New York, 1978
- 13) Felix, W., J.Greif:
Prazosin protects vascular α -adrenoceptors
against irreversible blockade by phenoxybenzamine.
Arch.int. Pharmacodyn.Thér. 244(1), 41-46 (1980)
- 14) Forth, W., D.Henschler, W.Rummel:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
B.J.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, 5 1987
- 15) Göthert, M. V.Dührsen, J.M.Rieckesmann:
Ethanol, Anaesthetics and other lipophilic drugs
preferentially inhibit 5-hydroxytryptamine- and acetylcholine-induced
noradrenaline release from sympathetic nerves.
Arch.int. Pharmacodyn.Thér. 243, 196-209 (1979)
- 16) Haddy, F.J., P.Gordon, D.A.Emanuel:
The influence of tone upon responses of small and large vessels
to serotonin.
Circ.Res. 3, 123-130 (1959)
- 17) Janssen Pharmaceutica 1983:
Ketanserin: A novel Serotonin S_2 -Receptor Blocking Agent.
Investigational New Drug Brochure, 7th ed., Juni 1983

- 18) Kaumann, J.:
Yohimbine and Rauwolscine antagonize
serotonin-induced contractions through S_2 -receptors.
Abstracts from the Symposium "Mechanism of Vasodilatation",
25.- 27. August 1983, Sydney, Australien
- 19) Kuchling, D.:
Physik, Formeln und Gesetze.
Buch- und Zeit-Verlagsgesellschaft, Köln, 1977
- 20) McCubbin, J.W., Yo.Kaneko, J.H.Page:
Inhibition of neurogenic vasoconstriction by serotonin.
Vasodilator action of serotonin.
Circ.Res. 11, 74-83 (1962)
- 21) Ochsenkühn, A.:
Interaktion zwischen Adrenalin und Serotonin
an der isolierten Ohrdrandvene des Schweines.
Diss. LMU München, 1988
- 22) Schmidt, R.F., G.Thews:
Physiologie des Menschen.
Springer Verlag, Heidelberg ..., 20 1980
- 23) Sutter, M.C.
The pharmacology of isolated veins.
Brit.J.Pharmacol. 24, 742-751 (1965)
- 24) Symoens, J.
Are the therapeutic effects of ketanserin
compatible with a serotonergic mechanism?
In: Fr. De Clerck, P.M.Vanhoutte (eds.),
5-Hydroxytryptamine in peripheral reactions; pp. 199-211.
Raven Press, New York, 1982
- 25) Vanhoutte, P.M.:
5-Hydroxytryptamine, vasospasm and hypertension.
In: Fr. De Clerck, P.M.Vanhoutte (eds.),
5-Hydroxytryptamine in peripheral reactions; pp. 163-173.
Raven Press, New York, 1982
- 26) Van Nueten, J.M.:
Serotonergic amplification mechanism in vascular tissues.
In: Fr. De Clerck, P.M.Vanhoutte (eds.),
5-Hydroxytryptamine in peripheral reactions; pp. 77-82.
Raven Press, New York, 1982

27) Wilton, P.B., T.A.McCaldern:

The interaction between noradrenaline and 5-hydroxytryptamine
in the isolated perfused rat hindlimb.

Eur.J. Pharmacol. **46**, 213-219 (1977)

Lebenslauf

Name: Volker Müller

Geboren: 8. Mai 1960 in Gießen

Eltern: Rudolf Friedrich Müller, Dipl.-Physiker
Christa Amalie Magdalena Müller, geb. Haubrich,
Sekretärin, Hausfrau

Besuch der Grundschule: 1966 - 1970 Volksschule an der Lenbachallee, Ottobrunn

Besuch des Gymnasiums: 1970 - 1976 in Ottobrunn,
1976 - 1980 in Neubiberg,
mit dem Abschluß der allgemeinen Hochschulreife

Grundwehrdienst: 1.7.1980 - 30.9.1981

Studium der
Zahnheilkunde WS 1981/82 bis WS 1986/87 LMU München; Staatsexamen

Approbation zum
Zahnarzt: 15.12.1986

Assistenz Zahnarzt: seit dem 07.01.1987

Verheiratet: seit dem 30.01.1987

